

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933 — N° 56

LES

FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1932

PAR

Louis-Marie-Ernest BONNE

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Saint-Marcellin (Isère), le 19 Septembre 1907

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	<i>Président.</i>
		MAURIAC, professeur	
		AUBERTIN, agrège	<i>Juges.</i>
		DAMADÉ, agrège	

BORDEAUX

IMPRIMERIE BRUSAU FRÈRES

6. Place Fernand-Lafargue

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933 — N° 56

LES
FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 14 Décembre 1932

PAR

Louis-Marie-Ernest BONNE

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Saint-Marcellin (Isère), le 19 Septembre 1907

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	<i>Président.</i>
		MAURIAC, professeur	<i>Juges.</i>
		AUBERTIN, agrège.....	
		DAMADE, agrège.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE BRUSAU FRÈRES

6, Place Fernand-Lafargue

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS..... Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGES, AUCHÈ, SELIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIE.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			
id.....	Clinique dentaire.....		

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE CHUITON

*Médecin Principal de la Marine,
Professeur agrégé des Ecoles de Médecine Navale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE BOURGO

*Médecin Principal de la Marine,
Professeur à l'Ecole du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Chevalier de la Légion d'honneur,*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RAYMOND SIGALAS

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chargé du cours complémentaire de zoologie et de parasitologie,
Chef des travaux de zoologie et de parasitologie,
Directeur du laboratoire maritime de l'Ecole des Hautes Etudes de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre,
Officier d'Académie.*

A CEUX QUI M'ONT INSTRUIT

OU QUI M'ONT AIDE AU COURS DE MES ETUDES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PLAZY

*Médecin en Chef de la Marine,
Professeur de Clinique médicale à l'Ecole d'application
du Service de Santé de la Marine,
Membre correspondant de la Société Médicale des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur.
Officier de l'Instruction Publique.*

Vous avez bien voulu me confier ce sujet de thèse et en diriger l'élaboration. Puisiez-vous n'être pas déçu par mon travail. Veuillez trouver ici l'expresion de toute ma respectueuse admiration et de la grande reconnaissance que j'ai vouée depuis longtemps à mon premier professeur de Clinique médicale.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZÈS

*Professeur d'anatomie pathologique et de microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin-chef du Service d'isolement des maladies contagieuses,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique.*

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour toute la bienveillance qu'il nous a témoignée et le grand honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de cette thèse.

AVANT=PROPOS

Je tiens à dédier très particulièrement ce travail à mon père, le docteur Bonne.

Il fut mon premier Maître, le plus dévoué, et celui dont l'enseignement restera le plus fructueux. J'ai appris, en le voyant à l'œuvre, ce qu'est la véritable pratique médicale, ce qu'elle exige de conscience, de courage et d'abnégation, et j'ai compris par son exemple la valeur du patrimoine d'honneur que nos devanciers ont formé peu à peu par leurs mérites et indéfectiblement attaché au titre de « Médecin ».

Qu'il veuille bien trouver au bas de cette page l'expression de toute ma respectueuse tendresse et l'assurance que ses efforts n'auront pas été vains.

LES FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES

INTRODUCTION

A l'époque où nous avons entrepris ce travail, sous l'inspiration et selon les directives de M. le professeur Plazy, — il ya de cela plus d'une année — les fièvres exanthématiques étaient encore groupées assez confusément et étudiées un peu selon leur ordre de gravité ou selon leur répartition géographique. Leurs rapports avec le typhus exanthématique épidémique, notamment, étaient très imparfaitement connus.

Depuis, bien des études ont été entreprises, bien des travaux ont paru, et au récent Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne, au mois de septembre dernier, la question avait avancé d'un grand pas :

Le typhus exanthématique historique était mis à part.

A côté de lui, et considérée comme dépendant de lui, une catégorie d'affections chez lesquelles avait été soupçonnée, puis confirmée l'intervention des muridés, formait le groupe des « typhus-murins »; ce groupe comprenait la Maladie de Brill et la fièvre exanthématique toulonnaise, considérées comme similaires, le typhus mexicain, le typhus bénin de

Grèce, et on pouvait y faire entrer en outre quelques autres fièvres moins connues;

Parallèlement enfin, la fusion de la fièvre boutonneuse, de la fièvre exanthématique marseillaise et de l'érythème infectieux d'Italie était opérée, et, à côté de ces affections, on admettait, par analogie, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, la fièvre fluviale du Japon et certains cas moins étudiés.

Après avoir passé en revue, selon ce plan, chacune de ces maladies, nous nous efforcerons à la lumière de la clinique, de la réaction de Weil-Félix, des expérimentations, de montrer que toutes ces fièvres présentent, non seulement de grandes ressemblances, mais encore des relations étroites, qu'elles paraissent avoir un virus initialement identique, et enfin nous émettrons quelques hypothèses au sujet de ce virus.

CHAPITRE PREMIER

LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE HISTORIQUE

Historique

Nous n'avons pas la prétention de retracer ici l'histoire entière du typhus exanthématique; il nous suffira d'en rappeler les principales phases.

Très anciennement connu, il faut y rapporter sans doute nombre de « pestes » antiques, encore que les auteurs, jusqu'à Saint-Cyprien (de Morbilitate), soient en général muets sur le symptôme « exanthématique » de ces affections.

La première grande épidémie semble devoir être placée en 1489 au siège de Grenade; mais la première description scientifique du typhus est certainement due à Fracastor, en 1546, qui montra déjà, lors des épidémies italiennes, la coexistence de ce « morbus lenticularis » avec les guerres, les famines, les déplacements de population.

L'Europe centrale, pendant la Guerre de Trente Ans au ^{xvii}^e siècle; l'Irlande, par huit fois ravagée au ^{xviii}^e (Murchison); Gênes, en 1799, en subirent tour à tour les atteintes meurtrières. Il sévit cruellement lors des guerres de la Révolution et de l'Empire (notamment lors de la retraite sur Vilna).

Depuis, l'Angleterre, l'Irlande, la Crimée (1856), les Balkans

lors de la guerre de 1877, en ressentirent particulièrement les effets; tandis qu'on n'en relèvait en France en 1891-1893 qu'une petite épidémie ayant son centre en Bretagne (où le typhus, d'après Gestin, existait d'une façon endémique depuis 1869), épidémie qui essaima d'ailleurs quelque peu en 1896 dans les centres de Lille, Amiens et Paris (Netter et Thoinot) avec une contagiosité et une mortalité assez notables.

Au cours de la Grande Guerre, le typhus exanthématique sévit dans les armées russes, allemandes, autrichiennes et dans les camps de prisonniers; les Autrichiens communiquèrent la maladie aux Serbes, qui la portèrent dans leur retraite jusqu'à l'Adriatique et à Corfou (épidémie fort bien étudiée dans la thèse de Gérard).

Enfin, dans ces dernières années, le typhus exanthématique vient de frapper la Russie, faisant des millions de victimes.

Distribution géographique

Le typhus exanthématique est une affection mondiale ; et, s'il survient en général par épidémies plus ou moins localisées, il est manifeste qu'il se trouve à l'état endémique dans les cinq parties du monde. (Bonnin en faisait dernièrement la répartition actuelle) :

Europe : En Russie, dans les provinces slaves de l'Allemagne et de l'Autriche-Hongrie, en Pologne, dans les Etats balkaniques, en Irlande, au Portugal, en Italie (Naples, épidémie signalée par Ciaccia, en 1926), en Bretagne, à Paris (Courcoux, Legry et Lermoyez, en 1920).

Afrique : Au Maroc, en Algérie (1919-1923, Raynaud), en Tunisie, et notamment, fait remarquer Bonnin, en Egypte et dans l'Union de l'Afrique du Sud.

Asie : En Turquie, en Palestine, en Arabie, dans l'Inde, en Perse, au Japon, en Indochine (Bablet, Mesnard et Polidori, 1926), en Chine du Nord et particulièrement en Corée. Sous sa forme épidémique, le typhus exanthématique serait inconnu

dans les latitudes malaises (Wilson, 1930, rapporté par Bonnin).

Amérique : Au Mexique (dès 1576), en Argentine, au Pérou, en Bolivie, au Chili, dans le Texas, à New-York.

Australie : En Océanie.

Symptômatologie du Typhus épidémique.

Après une incubation fort variable, une douzaine de jours environ (Cantacuzène), le début du typhus exanthématique est, en général brutal : le malade est pris d'un grand frisson, de rachialgie, de signes méningés plus ou moins marqués, d'une violente douleur frontale et bientôt d'un état nauséux accentué, s'accompagnant souvent de vomissements. Son visage est vultueux, ses conjonctives très injectées (symptôme étudié par Janowski), qui serait présent dans 80 % des cas), et, parfois, surviennent des épistaxis; la température est montée brusquement à 40°, 40° 5; le malade est constipé; très altéré, souffre à la palpation de l'abdomen; il paraît très abattu. L'ouïe est en général affaiblie.

L'examen révèle un état saburral assez accentué des voies digestives, un énanthème caractéristique fait d'une dizaine ou d'une vingtaine de tâches rouge sombre, ponctuant une muqueuse palatine rouge vif, signe très précieux, mais passager, disparu au soir du troisième jour.

Un autre signe très important est le « signe de la langue ». Ce signe, sur lequel insistent Blanchard et Toullec, est différent du « signe de la langue » observé dans l'oxyurose et l'ascaridiose (points rouges dus à l'hypertrophie des papilles fongiformes sur la partie antérieure de l'organe). Dans le typhus exanthématique, le malade ne peut pas tirer la langue (ou qu'avec peine) au delà des arcades dentaires; de plus, celle-ci est quelquefois animée de petites trémulations et il existe un léger trismus. Ce signe de la langue n'est pas toujours mentionné dans les traités, mais Remlinger, qui dit ne

l'avoir jamais trouvé en défaut, rappelle les observations de « praticiens qui ont vu » : Godelier, Billot, Maurin, Griesinger, Massé, Pétrowitch, Bué, Poirson, Nenon et Bonnet, M^{me} Y. Campaux. Signalons cependant que ce signe n'est pas spécifique du typhus et qu'on le rencontre dans d'autres infections générales graves.

Après cette période de début qui a duré quatre ou cinq jours, nous entrons dans le véritable syndrome typho-exanthématique.

L'abattement du malade, entrecoupé de crises de délire (confusion mentale à forme ébrieuse), et d'excitation, a fait place au véritable typhus. L'intelligence est atteinte. On dénote de la carphologie; le malade laisse échapper ses urines; certains symptômes bulbo-protubérantiels, pouvant prêter à confusion avec la rage (spasmes du pharynx, impossibilité de la déglutition, photophobie, excitabilité neuro-musculaire), ont été quelquefois observés, notamment par Cantacuzène au cours de la dernière épidémie roumaine, et par Bablet et Mesnard à Hanoï.

L'éruption s'est établie peu à peu, exanthème formé de petites macules arrondies ou ovalaires, de couleur rosée, envahissant tout le corps, sauf le cou et la face, et de plus grandes taches moins foncées, déchiquetées, donnant au corps un aspect marbré.

Nous sommes arrivés à ce moment au cours de la deuxième semaine.

La température, pendant cette période, reste élevée avec une faible rémission matinale, à peine influencée par les antithermiques.

Les bruits du cœur sont assourdis, le pouls est rapide, il existe une certaine congestion des bases pulmonaires; la langue est sèche, la peau, sèche et brûlante; le malade est devenu muet et immobile, se laissant examiner passivement.

Après être devenues de plus en plus foncées, pétéchiales, purpuriques, les taches éruptives pâlisent et disparaissent en une desquamation très fine passant le plus souvent inaperçue.

Au quinzième ou seizième jour, alors que le malade était la veille au plus mal, la température tombe brusquement, le pouls se ralentit. C'est la « crise »; la maladie se juge. Il y a polyurie; la torpeur a disparu faisant place à un sommeil paisible et réparateur.

Pendant quelques jours encore, les idées s'enchaînent mal et les mouvements sont pénibles.

Dans les cas malheureux, au contraire, les phénomènes généraux s'aggravent, l'éruption au lieu de pâlir est devenue de plus en plus purpurique et le malade finit par mourir dans le coma.

Marche, durée, terminaison

La marche du typhus exanthématique est en général cyclique et dure environ une quinzaine de jours (entre 10 et 22).

Sa mortalité, parfois effroyable, est sujette à de grandes variations; elle va du vingtième des cas à la moitié et même davantage : 70 %, 100 %.

La gravité de l'affection augmente avec l'âge.

Les races autochtones sont le plus souvent plus résistantes; nous verrons plus loin, en effet, que c'est chez elles que l'on rencontre la plupart des cas de typhus frustes.

La transformation fortement purpurique des éléments éruptifs, le relâchement des sphincters, assombrissent beaucoup le pronostic.

Complications

Les complications les plus fréquemment observées sont :

- Des complications purulentes : otites, parotidites, phlegmons, adénites;
- De la congestion pulmonaire;
- De l'œdème de la glotte : laryngotyphus;

- Des troubles circulatoires : phlébites;
- L'avortement.

Formes cliniques

A côté du typhus exanthématique classique, riche en signes cliniques et meurtrier, on a rangé des cas à symptomatologie plus réduite et à mortalité incomparablement moindre.

1° *Typhus levis* d'Hildebrand, caractérisé par l'absence d'éruption, l'atténuation des symptômes, le tufos rare, mais où l'on retrouve la trémulation de la langue, l'injection conjonctivale et la confusion mentale à forme ébrieuse. La notion d'épidémicité est utile pour établir la nature de l'affection.

Cette forme serait celle qu'affecte le plus souvent la maladie dans les pays où elle est endémique. C'est la forme constatée à Bizerte, par Anrioud à Corfou, par Potel à Sidi-Abdallah. C'est la forme observée chez les indigènes des régions montagneuses de l'Algérie et du Sahara, ainsi que le montrent les travaux de Raynaud. Celui-ci rapporte les paroles des médecins-majors Nenon et Bonnet dans leur note sur l'épidémie de 1921 à Laghouat : « Si le typhus a paru longtemps épargner les tribus de nomades, c'est qu'il s'y présentait sous des formes frustes et anormales; aussi n'a-t-il donné lieu qu'à une mortalité relativement faible ». Et il voit, dans ces cas frustes, une immunité de race, opinion que semblent confirmer Sasportas et Dienot qui ont remarqué que cette même forme, à mortalité de 7 à 8 % pour l'autochtone, déterminait chez l'Européen une maladie beaucoup plus meurtrière (50 %).

Il est cependant à mentionner que cet autochtone n'est pas toujours aussi légèrement frappé et que certaines épidémies se sont montrées pour lui particulièrement cruelles.

2° *Le typhus asthénique ou inapparent* à début et fin brusques, sans exanthème, faisant simplement se coucher le malade

pendant quatre ou cinq jours. Il peut même être absolument dépourvu de symptômes, vraiment « inapparent » et n'être prouvé que par l'inoculation de sang du sujet au cobaye et la réaction de Weil-Félix (Ramsine). Peut-être y aurait-il dans ces cas, selon Jacquot, une « typhisation lente ».

3° Mentionnons cependant qu'il existe une forme du typhus, ne rentrant pas dans le cadre de ces formes bénignes, extrêmement grave au contraire, emportant le malade en deux ou trois jours, et qui porte pour cette raison le nom expressif de « *typhus sidérans* ».

Diagnostic clinique

Il convient de tenir compte tout d'abord de la notion d'endémicité ou d'épidémicité de l'affection et aussi de la présence ou de l'absence de poux sur le malade ou dans son entourage.

On discutera, surtout au début de l'affection, les diagnostics de fièvre typhoïde ou para-typhoïde, méningite, pneumonie, puis de rougeole, variole, endocardite infectieuse, purpura, fièvre récurrente, paludisme, fièvre méditerranéenne, et on s'appuiera notamment sur la présence du signe de la conjonctive, du signe de la ventouse (préconisé par Melconian dans le typhus), de l'énanthème, du signe de la langue, du tuphos, des phénomènes généraux et de l'évolution cyclique de la maladie.

Anatomie pathologique

L'anatomie pathologique du typhus exanthématique ne présentant aucune lésion spécifique, ou simplement nettement caractéristique, ne nous retiendra que très peu :

L'intestin est sain, mais le foie, la rate, le rein, sont le siège d'une congestion intense et on y constate des infarctus.

Les lésions pulmonaires sont assez marquées, foyers bruns de pneumonie lobaire.

Les lésions cutanées, d'abord simples dilatations vasculaires, sont des foyers hémorragiques microscopiques quand les taches sont devenues pétéchiales.

Enfin, les abcès du cerveau, d'après Nadeine, seraient plus fréquents qu'on ne le croit généralement. Peut-être, il est vrai, ne s'agit-il dans ces cas que d'abcès dus à une infection secondaire.

Modifications du sang et du liquide céphalo-rachidien

Sang : Très souvent on note de l'hyperazotémie; Benhamou, Lemaire et Champeil qui l'ont étudiée ont même pu en tirer un élément de pronostic. Celui-ci serait grave quand l'urée du sang est supérieure à 1 gramme

Hyperglobulie légère.

Leucocytose constante du début à la fin sans dépasser 24.000 éléments par m/m^3 . Cette leucocytose, faite d'abord de polynucléaires, devient peu à peu de la lymphocytose au quatorzième jour.

Pas d'éosinophilie.

Irruption dans le sang de cellules plasmatiques.

Notons enfin pour mémoire un moyen de diagnostic préconisé par Weltmann (1917) : le sérum sanguin des typhiques mélangé à cinq fois son volume d'eau distillée donnerait un trouble accusé; Weltmann reconnaît d'ailleurs que cette réaction est tardive, passagère, et non parfaitement spécifique.

Liquide céphalo-rachidien : Du premier jour de la maladie jusqu'au ving-troisième ou vingt-quatrième jour de la convalescence, on remarque une lymphocytose atteignant 170 éléments au m/m^3 . (Cette observation a été formulée par Francke, Buciuscan et Toma à la Société Roumaine de Biologie, le 28 juin 1927. Si elle est exacte et si cette lymphocytose est

constante, on peut, semble-t-il, la mentionner parmi les méthodes de diagnostic.)

L'urée est en général augmentée, tandis, qu'au contraire, l'hypochlorie du liquide est précoce.

Contagiosité du Typhus. — Le rôle du Pou

Affection éminemment contagieuse, favorisée par l'encombrement, la saleté, le froid, la misère, la famine, le typhus exanthématique se transmet surtout par contagion directe. C'est ainsi que sont les premières frappées les personnes se trouvant en contact intime ou prolongé avec les malades (médecins, infirmiers, garde-malades). Mais il peut aussi être propagé par contagion indirecte et les objets contaminés (vêtements, literie), les locaux infectés, expliquent l'atteinte fréquente en temps d'épidémie, des blanchisseuses, des vagabonds ou des prisonniers.

Enfin, ces épidémies, au lieu d'être massives comme les épidémies de choléra qui ont une origine hydrique, se font généralement par poussées successives.

Ces observations, notées depuis longtemps, avaient suggéré à Murchison l'hypothèse que la contagion se faisait par l'intermédiaire des sécrétions des malades, virulentes; et c'était l'idée en cours jusqu'au jour de la découverte, par Charles Nicolle, de l'agent de transmission du typhus exanthématique sous la forme du pou du corps, découverte fructueuse, jetant un jour nouveau sur l'histoire du typhus et autour de laquelle gravitent maintenant toute l'épidémiologie et toute la prophylaxie de cette redoutable affection.

Nicolle, avec Comte et Conseil, en 1909, réussit à inoculer le typhus à des singes en les faisant piquer par des poux ayant vécu sur un autre singe préalablement infecté avec du virus humain.

Même résultat, en inoculant, sous la peau du singe, les excréments ou même le produit de broyage de poux ayant

piqué un typhique trois jours avant. Seuls *Pediculus capitis* et *Pediculus vestimenti* sont dangereux; *Phthirus pubis* est inactif.

Ce rôle du pou fut ensuite confirmé bien souvent : Ricketts et Wilder (1911), Golberger et Anderson (1912), Cantacuzène (1919), etc...; et Anderson pouvait dire : « Il n'y a pas plus de raisons de contracter le typhus au contact de malades s'il n'y a pas de pou, que la fièvre jaune en l'absence de *stegomyia*, de malaria en l'absence d'anophèle. »

Mais, comme l'avait également vu Nicolle, et comme vient de le montrer de nouveau Barykin avec Zacharoff et Kompaneetz (1929), le pou n'est pas un simple agent de transmission mécanique, mais semble bien être un véritable hôte intermédiaire : les premiers poux infectés apparaissent sur les typhiques le cinquième jour de la maladie; leur nombre le plus élevé est rencontré au cours du deuxième septennaire; on en retrouve encore pendant une semaine après la chute de la température. Le pou, d'après les expériences de Mooser et Dummer, est pour le virus un véritable milieu de culture.

Un pou ne conserve son pouvoir infectant que quelques jours, mais il peut le reprendre par nouvelles piqûres d'un typhique. Le pou, enfin, transmet le typhus soit par piqûre, soit par ses excréments.

La nature infectieuse du Typhus exanthématique.

La nature infectieuse du typhus (qu'on pouvait aisément inférer des caractères épidémiologiques de l'affection), et la présence du virus dans le sang, furent démontrées par Moczutskowski à Odessa, en 1900, qui s'inocula le sang d'un malade et vit se déclarer dix-huit jours après un typhus grave qui évolua en quatorze jours.

Depuis, cette virulence du sang fut maintes fois confirmée, et l'inoculation de sang d'un malade au chimpanzé (Nicolle, 1909), à divers singes, et surtout au cobaye, est la méthode de

laboratoire couramment employée pour leur conférer le typhus expérimental.

On peut infecter des animaux divers : cobayes, singes, gerbilles, spermophiles et même poux à l'aide de liquide céphalo-rachidien (Gheorgiu, 1930), d'urine ou de selles (Weil et Félix, 1917) et d'organes broyés, raté par exemple (Kritch, 1925), cerveau, etc...

Les inoculations expérimentales. — Les animaux réceptifs

Le typhus exanthématique, nous venons de le voir, est inoculable à l'homme; il l'est également à un assez grand nombre d'animaux.

Singe : Il est inoculable au singe, ainsi que le démontrèrent les expériences de Nicolle, dès 1909.

Le chimpanzé est plus réceptif que le macaque. Si l'on injecte sous la peau ou dans le péritoine du chimpanzé, deux à cinq centimètres cubes de sang d'homme atteint de typhus exanthématique, on voit, après une incubation de huit jours environ, la température s'élever brusquement, marquer une chute le lendemain pour remonter aussitôt et rester en plateau durant une dizaine de jours. Cette manifestation fébrile s'accompagne d'inappétence, de tristesse de l'animal, de catarrhe oculo-nasal. Enfin une éruption, surtout faciale, se déclare, comparable en tous points à l'éruption typhique humaine.

On peut inoculer en série plusieurs singes.

Le Bonnet chinois n'est infectable qu'après passage du virus humain par le chimpanzé (Nicolle).

Le sang est virulent dès l'apparition de la fièvre et le reste jusqu'aux premiers jours de la convalescence.

Cette inoculation expérimentale entraîne comme conséquence l'immunité de l'animal à une réinfection.

Cobaye : On avait tout d'abord remarqué que, si l'inocu-

lation au cobaye était en général suivie de résultats positifs (fièvre d'une huitaine de jours) et d'immunité, ces résultats positifs n'étaient cependant pas constants.

Certains cobayes, en effet, ne réagissant pas à l'inoculation, Charles Nicolle (avril 1925) soupçonna la possibilité de l'existence d'« infection inapparente » et inocula à d'autres sujets le sang de ces premiers cobayes qui paraissaient sains. Cette inoculation fut positive et fut confirmée par des expériences d'immunité croisée.

Cette découverte permit de classer en deux groupes les modes de réaction du cobaye.

1° Une maladie fébrile avec amaigrissement; 2° Une maladie inapparente apyrétique.

Certaines conditions semblent favoriser chez cet animal l'apparition de la forme inapparente : le jeune âge, la virulence de l'inoculation et surtout la quantité des germes injectés.

On n'a jamais vu le typhus inapparent se transmettre de cobaye en cobaye.

La virulence du sang dans le typhus inapparent paraît égale à la virulence du sang dans le typhus fébrile. Cependant l'immunité semble plus durable dans cette dernière forme.

L'infection typhique du cobaye se fait en général par injection de sang sous-cutanée ou intra-péritonéale, mais on peut employer d'autres produits virulents (organes broyés, liquide céphalo-rachidien).

Lapins : Charles Nicolle et Blaizot ont observé aussi chez le lapin un typhus expérimental, ne se traduisant chez lui que par de la fièvre, mais à durée d'incubation variable.

Spermophiles : Chez les spermophiles de Macédoine, l'inoculation du virus typhique exanthématique détermine une maladie apparente, fébrile, avec symptômes généraux (Lépine).

Autres animaux : Il ressort enfin des expériences de Nicolle que chez le rat blanc, la souris, la gerbille, le typhus exanthé-

matique épidémique est inoculable mais se traduit toujours par une maladie inapparente.

Certains animaux sont réfractaires : chevaux, porcs, ânes quelquefois.

Réservoir de virus

Bien que l'affection puisse être inoculée à divers animaux, l'homme « constituerait le seul réservoir de virus du typhus exanthématique » (Brumpt). C'était du moins la théorie classique jusqu'à ces dernières années.

Le virus du Typhus. — L'agent causal

Germes divers : Après le streptobacille de Hlava, de Prague, les éléments flagellés découverts par Thoinot dans le sang des typhiques de l'île Tudy (1892), le diplocoque de Dubief et Bruhl (1894), un grand nombre de savants ont cru tour à tour avoir trouvé l'agent causal du typhus : Plotz, un bacille à Gram négatif; Rabinovitch, un bâtonnet; Toussaint, des corpuscules; Petrow, des protozoaires; et, s'élevant contre la conception de Nicolle (1) qui venait d'émettre l'hypothèse de la filtrabilité du virus, Olitsky décrivait le « *bacillus typhi exanthematici* ». Enfin, en 1930, Nagayo, Tamiya, Métamura et Hazato prétendirent avoir trouvé dans la chambre antérieure de l'œil du lapin infecté, des microorganismes ayant l'aspect de fins bacilles, jamais rencontrés chez des sujets sains.

L'hypothèse de Nicolle, émise en 1925, que le virus du typhus était probablement un virus filtrant ou tout au moins à la limite de la filtrabilité, n'a pas été admise par tous les expérimentateurs; et deux germes, de variétés différentes,

(1) Les recherches de Nicolle sur la filtrabilité du virus du typhus exanthématique sont exposées dans les Archives de l'Institut Pasteur de Tunis du mois d'avril 1925.

paraissent à la plupart devoir être mis en cause dans la pathogénie du typhus.

Les Proteus et la réaction de Weil-Félix

En 1916, Weil et Félix constataient que des races de proteus, qu'ils appelèrent X 2 et X 19, isolés de l'urine et des selles de malades atteints de typhus exanthématique, étaient fortement agglutinés par le sérum de ces malades, alors que, par contre, les proteus vulgaires ne l'étaient pas.

Cette réaction paraissait au contraire faire défaut avec des sérums provenant d'affections diverses autres que le typhus.

Félix, vers la fin de l'année 1917, croyait pouvoir affirmer la présence régulière de ces microbes au cours du typhus et même leur spécificité.

Des controverses et des recherches très nombreuses s'établirent depuis lors : Muhlens et Stajanoff, au laboratoire de la deuxième armée bulgare en 1917, remarquèrent que la réaction était d'autant plus tardive et d'autant plus faible que le cas de typhus exanthématique était plus grave.

Vitecek, Sterling, Ballner et Finger établissaient la courbe de l'agglutination (nulle pendant les cinq premiers jours, point culminant au onzième jour, chute au vingtième, persistance jusqu'à six mois, un an), fixaient à 1/200^e le taux minimum exigé pour le diagnostic, et notaient la nécessité d'une trace d'albumine pour trouver la réaction dans l'urine.

Wolff, Braun, Epstein, Otto en discutaient l'étiologie.

Seyfarth (1918) et Corrigan (1927) la trouvaient toujours négative dans des cas de fièvre typhoïde, de paludisme, de fièvre récurrente, etc...

Wolff en énumérait les causes d'erreur (sublimé, phénol, soude).

Ribeyro en vérifiait la valeur au Pérou; Rouslacroix et Amaladassou, à Marseille; Bifulco, à Naples; Megaw et Havens, en Amérique, et, depuis, pour établir ou vérifier un diagnos-

tic, on s'est adressé dans le monde entier à cette réaction d'agglutination. Quels en sont le sens et la valeur ?

Sens et valeur de la réaction de Weil-Félix

Faut-il affirmer avec Félix, puis Friedberger, que le Protéus X 19 est le germe spécifique du typhus ? Il semble bien que non : outre que le Protéus X 19 n'a pas été trouvé dans tous les cas de typhus, Sacquepée et de Lavergne ont, par contre, découvert dans des blessures de guerre un germe réagissant comme ce Protéus vis-à-vis du sérum des typhiques.

De plus, la maladie conférée au singe par l'inoculation de cultures de Protéus X 19, ne réalise pas le tableau du typhus expérimental typique.

En outre, le cobaye immunisé contre ce Protéus n'est pas vacciné contre le typhus.

Et Schlossberger (1918), Epstein (1919), Mollers et Wolff (1919), Otto (1919) n'avaient déjà depuis longtemps cette spécificité du Protéus, tandis que Schiff (1919) faisait remarquer que l'agglutination de ce bacille se produisait en raison directe de la teneur du milieu en sucre.

Comment faut-il donc comprendre cette réaction ?

Wilson, en 1907, avait noté que des microbes intestinaux banaux (*coli*, *typhosus*) étaient agglutinés activement par le sérum des sujets atteints de typhus. Nicolle fit la même remarque à propos du *melitensis*. Le pyocyanique eut bientôt son tour. Et on se prit à observer aussi que, chez des malades ayant présenté auparavant des fièvres typhoïdes et para-typhoïdes, le fait de contracter, par la suite, du typhus exanthématique augmentait le pouvoir agglutinant du sérum de ces malades vis-à-vis du bacille d'Eberth et des para A et B. Braun, alors, émettait en 1918 cette idée que l'agglutination du Protéus était due à un renforcement des agglutinines normales dirigées contre certaines races de protéus, renforcement s'opérant sous l'influence de l'agent inconnu du typhus.

Pour Otto ce serait une para-agglutination.

Pour Epstein, pour Wolff, ce ne serait plus le sérum qui serait renforcé, mais ce serait plutôt les protéus vulgaires de l'intestin qui, par suite de leur symbiose avec le virus encore inconnu du typhus, subiraient des modifications telles qu'ils seraient agglutinés par le sérum des malades.

Cependant, Le Chuiton a réalisé in vitro, en variant les conditions expérimentales, le contact de protéus vulgaires avec du virus exanthématique provenant de cobayes inoculés; il n'a pu rendre ces protéus agglutinables par le sérum de sujets typhiques, ni leur faire acquérir des propriétés pathogènes de cet ordre vis-à-vis des animaux de laboratoire.

Quoi qu'il en soit, et bien que la réaction de Weil-Félix ne soit pas spécifique et n'ait pas une valeur absolue (elle a été quelquefois trouvée positive dans d'autres affections que le typhus, notamment dans un cas de mélioirose rapporté par Mesnard, Joyeux et Gaulène), il n'en reste pas moins formel, dans l'état actuel de nos connaissances, que cette réaction présente cependant une très grande valeur diagnostique.

Certaines conditions sont nécessaires pour sa recherche; il faut que cette réaction soit positive au taux minimum de 1/100^e, après une heure d'étuve à 37°, et huit heures à la température du laboratoire (Calmette).

Le Rickettsia Prowazeki

C'est en 1910 que Ricketts et Wilder découvrirent dans le sang de malades atteints de typhus des petits bâtonnets immobiles, courts, souvent disposés en diplo-bacilles plus facilement colorables à leurs extrémités. Ces micro-organismes étaient retrouvés dans les cellules intestinales, mais non dans les déjections des poux.

Tour à tour, von Prowazek, Gavino et Girard, puis Ed. Sergent, Foley, Vialatte retrouvèrent ces germes ou des germes analogues.

En dépit de l'opinion de Nicolle, Blanc, Conseil, qui, observant ces microbes chez des poux dans une région indemne de typhus depuis deux ans, ne pensaient pas devoir reconnaître en eux l'agent du typhus, da Rocha Lima et von Prowazek leur donnèrent en 1916 le nom de *Rickettsia Prowazeki* (1) et déclarèrent qu'il s'agissait bien là du germe causal de l'affection.

Cette opinion allait à l'encontre de celle de Nicolle, Noller, Toppfer, Schüssler et de celle de Brumpt, qui, en 1918, faisait des *Rickettsia Prowazeki* des simples « témoins de l'infection périculaire » des malades.

Cependant, Münck et da Rocha-Lima, en 1917, avaient déjà noté que les *Rickettsia* trouvés dans les poux normaux étaient extracellulaires et situés dans la lumière de l'intestin, tandis que les *Rickettsia* des poux capables de transmettre le typhus étaient placés dans les cellules épithéliales de cet intestin.

La Commission américaine, avec Wolbach, Todd et Palfrey, crut donc pouvoir apporter les précisions suivantes :

- Les *Rickettsia Prowazeki* ne se rencontrent que chez les poux nourris du sang de malades atteints de typhus;
- Chez les poux, à la présence de *Rickettsia Prowazeki*, correspond toujours l'existence du virus du typhus;
- Enfin, les *Rickettsia* se retrouvent dans les lésions de vascularite que présente l'homme frappé de typhus et ne se rencontrent que chez lui.

Le *Rickettsia*, donné comme agent causal du typhus, ne serait pas, on doit le reconnaître, une notion allant à l'encontre de la théorie de Nicolle, qui faisait de cet agent alors inconnu un virus filtrant, car d'après Arcwright, Bacot, Duncan, ce germe serait en effet à la limite de la filtrabilité.

(1) Ces rickettsia, qui peuvent se présenter sous des formes courtes, lancéolées, bacillaires, ou même filamenteuses, sont colorables par les liquides de Giemsa. Les cultures dans un petit sac de collodion placé dans le péritoine du cobaye (Kuczinski) échouent en général.

Rapports possibles entre le *Protéus* X 19 et *Rickettsia Prowazeki*

Breinl, en 1924, émet l'hypothèse que le *Rickettsia Prowazeki* ne serait qu'une forme filtrante du *Protéus* X 19, lequel serait capable de transformations et de « mutations » : le *Rickettsia* trouvé chez le pou, à peine visible, donnerait naissance à une forme invisible dans le sang humain, et celle-ci à la forme *Protéus*.

Kuczinski isolait du cerveau de cobayes typhiques et après passage sur des milieux de culture spéciaux, des souches nombreuses qu'ils considérait comme des variations de virus et appelait ces microbes, proches du *Protéus* au point de vue agglutination, sérologie et pouvoir antigène, et à forme de *Rickettsia Prowazeki*, des *Protéus Rickettsia Prowazeki*.

A l'appui de cette thèse, nous avons les travaux importants de M^{lle} Fejgin (1926). Fejgin, après deux ordres de recherches (agglutination et saturation des agglutinines de Castellani), montre qu'il y a de nombreux caractères communs, sinon identité, entre les propriétés sérologiques des souches de Kuczinski et les variations de *Protéus* X 19 obtenues à partir d'origines différentes.

Elle constate, en fait, l'origine commune des différentes variations du *Protéus* X 19.

Fejgin avec Szwojnicksa conclut en outre, devant l'agglutination d'une variation de *Protéus* X 19 provenant d'un cas de typhus exanthématique, que *Rickettsia Prowazeki* n'est qu'une forme bactérienne transitoire et que les différentes souches isolées des animaux malades ne sont que les différents stades de développement du même agent pathogène.

M^{lle} Fejgin dit enfin avoir pu déterminer du typhus exanthématique chez le cobaye en lui inoculant des *Protéus* X 19 lysés par un bactériophage. Le Chuiton, il est vrai, ne put reproduire ces expériences avec succès. Il y avait donc possibilité pour le *Protéus* X 19 de donner au laboratoire, sous

l'influence du bactériophage, des formes filtrantes semblables à celles qu'Hauduroy avait décrites à propos du bacille de Shiga.

L'hypothèse de Breinl, d'une mutation possible du germe du typhus, paraissait ainsi confirmée.

Il ne nous appartient pas de conclure et pour aussi intéressante que soit cette hypothèse, il est certain qu'elle exige une plus ample vérification.

Traitement du Typhus exanthématique

Nous serons brefs en ce qui concerne le traitement du typhus exanthématique.

Le traitement symptomatique : C'est celui des grandes infections; tonicardiaques, stimulants, laxatifs, toniques, sérum glucosé sous-cutané ou en goutte à goutte; balnéothérapie. On a conseillé un traitement abortif par les injections intra-veineuses de cyanure de mercure, de trypaflavine.

Sérothérapie : Chaque fois que faire se peut, on utilisera le traitement spécifique par la sérothérapie sous-cutanée. Le sérum de convalescent, en dépit des observations de Decourt et Sallard, de Durand, et le sérum de Netter et Blaizot paraissent donner d'assez bons résultats. On a quelquefois intérêt à l'employer par la voie rachidienne après ponction lombaire (Durand, 1932).

Prophylaxie du Typhus exanthématique

Extrêmement importante, elle est basée en très grande partie sur la connaissance du rôle du pou : isolement, désinfection des malades, épouillage, frictions au pétrole; passage à l'étuve des vêtements; désinfection des locaux à l'acide sulfureux.

On peut employer préventivement le sérum de Nicolle, sérum d'ânes inoculés ou le sérum de convalescents.

Et si Lebailly, en 1928, avait eu des résultats peu encourageants en vaccinant des cobayes à l'aide d'émulsions d'organes, Broquet rapportait au Congrès de Marseille, en septembre 1932, l'intéressante expérience faite actuellement par le révérend père Rutten, dans les principales stations missionnaires des deux vicariats de Siwantse et Sui-Yen de la Chine du Nord, au moyen d'un vaccin préparé par Weigl, à Lwow, en Pologne, par broyage d'intestins de poux d'élevages infectés : alors que de 1928 à 1930, seize missionnaires étaient morts du typhus (quatre-vingt-quatre depuis 1910), depuis un an et demi de vaccinations, un seul missionnaire *non vacciné* a succombé.

CHAPITRE II

LES TYPHUS MURINS

LA MALADIE DE BRILL

Historique

Le 1^{er} décembre 1897, Nathan Brill faisait connaître aux étudiants de Bellevue-Hospital de New-York, que la réaction de Widal s'était montrée constamment négative chez dix-sept de ses malades qui, par ailleurs, offraient des caractères sensiblement analogues à ceux de la fièvre typhoïde tout en présentant une évolution plus rapide et n'étant jamais précédée de la phase prodromique habituelle.

Reprenant en 1902 ces observations, il se demandait s'il ne fallait pas voir là de ces paratyphoïdes dont Achard et Bensaude avaient les premiers, en 1896, établi l'existence.

En 1910, médecin à l'hôpital Mount Sinai à New-York, Brill reconnaissait qu'il s'agissait d'une maladie nouvelle, maladie offrant avec le typhus exanthématique une réelle analogie symptomatique, mais en différant par la grande bénig-

nité (mortalité nulle), la non-contagiosité, l'éclosion pendant la saison chaude et l'absence de poux; et, en 1914, à l'autopsie du premier décès, il inoculait des singes, mais sans succès, avec du sang ou des émulsions d'organes.

Un an plus tard, Anderson et Goldberger réussissaient là où avait échoué Brill : un singe inoculé avec du sang prélevé sur un malade du service de Brill, fut pris, le dixième jour, d'une fièvre caractérisée. Cette fièvre se maintenait en plateau pendant dix jours et ressemblait en tous points à celle que Nicolle, Anderson et Goldberger, Ricketts et Wilder ont vu succéder aux inoculations de sang de sujets atteints d'un typhus indiscutable. Le singe qui avait ainsi réagi, résistait ultérieurement à l'inoculation de sang de typhus mexicain; inversement, chez les singes ayant préalablement contracté le typhus au moyen de sang de typhus mexicain, l'inoculation de sang de la maladie de Brill restait sans effet.

Du monde entier, des observations vinrent s'ajouter à celles de Brill, semblant signaler la maladie un peu partout et Brill, en 1920, pouvait lui-même en publier 500 cas américains.

Plus près de nous, Clearkin constatait, en 1925, la positivité de la réaction de W.-F. dans la maladie de Brill, et L.-C. Havens insistait deux ans plus tard sur la spécificité de cette réaction dans cette affection.

Enfin Maxcy et Havens, en 1926-27, transmettaient la maladie de Brill au cobaye et, en 1929, réussissait sur ces animaux les expériences d'immunité croisée.

Distribution géographique.

La maladie de Brill a été signalée dans un très grand nombre de pays, et on ne peut pas dire toujours qu'elle ait été importée, car on la retrouve dans des Etats peu exposés à l'introduction de sujets étrangers.

Amérique : Etats Sud-Est de la Confédération des Etats-Unis (Maxcy, 1926, 1928, 1929, 1930).

Georgie (Paullin, 1913).

Caroline du Nord (Newel et Allan, 1914).

Alabama.

Elle sévit principalement le long de l'Atlantique, de New-York à Baltimore (Maxcy, 1928).

Asie : Mandchourie (Friedman, 1911).

Inde (Megaw, 1921, 1924, 1925).

Indo-Chine (1926).

Java (1926).

Afrique : Etat de Kénia, A. O. F. anglaise (Clearkin, 1923).

Australie : Adélaïde (Hone, 1922-1923).

Queensland (Wheatland, 1930).

Nouvelles Galles du Sud (Newman, 1930).

Europe : Italie (Pecori, 1929, à propos des cas de 1920).

Paris (Netter, 1917, et Legry, Courcoux et Lermoyez, 1920).

A bord d'un croiseur français, le « Strasbourg », revenant du Pôle Nord (Guay, Doré, Le Chuiton et Damany, 1929).

Enfin, à Toulon, en 1927, Plazy attirait le premier l'attention sur l'existence dans ce port de guerre d'une affection que nous étudierons plus loin et qui présentait avec la maladie de Brill des rapports indiscutables.

Symptomatologie.

Le début brusque, sans prodromes, se traduit par l'ascension de la température, des frissons, des arthralgies, des myalgies, une céphalée très marquée, une vive congestion de la face, du catarrhe oculaire avec rougeur conjonctivale et un état saburral des voies digestives.

Au cinquième jour environ, apparaît une éruption disséminée sur tous les points du corps, respectant toutefois le plus souvent la face, éruption faite de taches rosées maculo-papu-

leuses, plus confluentes que dans la fièvre typhoïde, ne s'effaçant pas complètement sous le doigt.

Pas de signes respiratoires notables.

Pas de signes intestinaux, à part la constipation assez fréquente. Les signes méningés sont plus ou moins marqués : Legry, Courcoux, Lermoyez, en 1920, signalaient l'importance de la raideur de la nuque et l'existence du signe de Kernig; à bord du croiseur « Strasbourg », en 1929, deux sur cinq des malades présentèrent du tufphos.

La terminaison de la maladie se fait par la chute plus ou moins brusque de la fièvre.

La convalescence est assez courte, accompagnée d'une asthénie prononcée.

La maladie évolue en une quinzaine de jours, sa mortalité est extrêmement faible et la rareté de sa contagiosité a été reconnue partout.

Partout, également, on a noté l'absence presque constante de poux, ce qui incline à penser que cet insecte ne peut être relevé comme vecteur probable habituel.

La réaction de Weil-Félix dans la maladie de Brill.

Elle est positive et caractéristique. Qu'on lise les expériences de Maxcy : Cet auteur, sur 100 sérums de sujets sains ou atteints d'autres affections que la maladie de Brill, trouva partout un W.-F. négatif à moins de 1 pour 80.

Au contraire, sur 100 sérums de sujets atteints de la maladie de Brill, il trouva la réaction de W.-F. positive dans 93 % des cas. Ces agglutinines, dit-il, sont plus thermolabiles que celles trouvées dans le typhus : pour détruire les agglutinines du typhus exanthématique, il faut les chauffer une heure à 70° ; dans la maladie de Brill elles sont détruites par un chauffage d'une heure à 62°.

Wheatland et Hone, en Australie, Pecori à Rome, confirmèrent la positivité de la réaction.

Inoculations aux animaux.

Nous avons vu dans l'historique de cette affection comment dès 1912, Anderson et Golberger réussirent à infecter le singe, à provoquer chez lui l'apparition d'une maladie expérimentale typique l'immunisant contre l'inoculation ultérieure du virus du typhus mexicain.

Maxcy, en 1926-1927, inoculait des cobayes et, en 1929, retrouvait sur eux la preuve de cette immunité croisée : en outre, les cobayes inoculés présentaient, comme lésions à l'autopsie, des nodules microscopiques dans le cerveau et de la tuméfaction du scrotum avec altération de la tunique vaginale.

Le rôle du rat dans la maladie de Brill

C'est Hone qui soupçonna le premier l'intervention des muridés dans la propagation de la maladie. Il remarqua, en 1923, en Australie, que les gens atteints se rencontraient surtout parmi ceux qui s'occupaient de grains.

En 1926, Wheatland observait également que la maladie frappait surtout dans le Queensland ceux qui récoltaient ou emmagasinaient le blé. Or une mortalité des souris à la même époque fit donner dans ce pays à la maladie de Brill le nom de « mouse disease ».

En Georgie et dans l'Alabama ce furent surtout des gens tenant des épiceries ou des magasins de farine, des bouchers ou des marchands de grains qui furent atteints. (Maxcy.)

Ces coïncidences, auxquelles venait s'ajouter, en 1916, l'autorité de Netter, soupçonnant aussi l'intervention des muridés dans des cas qu'il eut à soigner à Paris, firent soupçonner chez les rats l'existence d'une maladie qui serait inapparente, ainsi que l'avaient établi, dès 1917, Nicolle et Lebailly. Il restait à la mettre en évidence.

Mooser, Castaneda et Zinsser inoculèrent dans le péritoine

de cobayes une émulsion de cerveau de rats capturés dans des locaux où avait sévi le typhus d'été. Ils réalisèrent ainsi chez ces cobayes une infection transmissible en série offrant tous les caractères de l'infection directe par le sang des malades de Brill.

D'autre part, l'infection du rat par le virus de la maladie de Brill peut déterminer chez lui une affection apparente et quelquefois mortelle, témoin l'épizootie qui, dans le Queensland, fit donner à l'affection le nom de « mousse disease ».

Enfin, après les expériences de Nicolle, Laigret, Marcandier et Pirot (mai 1932), on peut conclure que le virus de ce typhus endémique bénin détermine chez le rat, expérimentalement, non plus une affection inapparente, comme dans le typhus historique, mais une réaction fébrile et quelquefois même mortelle. Le rat devient, selon l'expression de Nicolle, le véritable « réactif » de la maladie de Brill.

L'agent vecteur de la maladie.

Le pou ne semble vraiment pas l'agent vecteur de la maladie de Brill. Il est en général absent ou très rarement rencontré. D'ailleurs, la contagiosité de la maladie serait sans doute beaucoup plus grande.

Des acariens ou des insectes fort divers ont été incriminés. Les recherches ont surtout porté sur les parasites du rat.

Citons : Un acarien, le *Liponyssus Bacoti*, de Shelmire et Dove, trouvé sur les rats du Texas, en 1931.

— Les puces recueillies par Dyer sur les rats des locaux où sévit la maladie de Brill : *Leptopsylla Musculi*, *Ceratophyllus fasciatus*, *Xenopsylla Cheopis*. Des expériences éloquentes faites par cet auteur ont montré qu'il est en effet possible de transmettre la maladie à des rats sains en les plaçant avec des *Xenopsylla Cheopis* dans une cage où se trouvent des rats infectés.

Il est d'ailleurs probable qu'il n'existe pas qu'un seul agent

vecteur pouvant transmettre la maladie de Brill de rat à rat et du rat à l'homme, et que, suivant l'expression de Brumpt, ces ectoparasites du rat sont cosmopolites comme les rats eux-mêmes.

Le virus de la maladie de Brill

C'est probablement un germe comparable à celui du typhus historique.

Pinkerton et Maxcy, en effet, ont mis en évidence dans les organes d'un sujet mort de maladie de Brill des microorganismes tout à fait analogues au *Rickettsia Prowazeki*.

Expériences d'immunité croisée.

L'immunité croisée entre la maladie de Brill et le typhus mexicain a été constatée dès 1912 par Anderson et Goldberger à la suite d'inoculations au singe.

LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE MEXICAIN

Historique.

Le typhus exanthématique est fort anciennement connu dans le Nouveau-Monde et en particulier au Mexique. Faut-il, avec Nicolas Léon, en reconnaître l'existence dans la maladie désignée sous le nom de Matlazahualt (en langue nahuatl, matlatl signifie rouge et zahualt éruption), ou faut-il penser au contraire que le typhus, comme la variole, fut importé d'Europe lors de la conquête espagnole ? Au xvi^e siècle, en effet, « le typhus sévissait dans toute l'Europe et les miséreux qui accompagnaient les conquistadors étaient des porteurs orgueilleux de poux. » (Nicolle.)

Jiménès avait, vers 1837, appelé le typhus du nom de « Tabardillo », qui était employé pour désigner cette affection dans divers pays de l'Amérique latine. Mais Torres adopta ce nom pour désigner d'une façon particulière le typhus mexicain. La distinction qu'il marquait ainsi, entre ce typhus et les autres, était, à cette époque, tout arbitraire et manquait de bases expérimentales.

Ces bases expérimentales furent fournies par la découverte au Mexique (Ricketts et Wilder, Anderson et Goldberger), du rôle du pou, déjà reconnu en Europe et en Afrique, et cette découverte ne fit d'ailleurs qu'infirmier la théorie de Torres.

De plus, les travaux de Gavino et Girard montrant l'action pathogène du virus mexicain sur les animaux (tout à fait com-

parable à celle du virus tunisien), ceux d'Anderson et Goldberger montrant la vaccination réciproque de ces virus, semblaient faire décidément le procès d'une distinction possible entre les deux typhus.

Nicolle, Netter et Blaizot, Olitsky, ayant d'autre part prouvé l'identité des divers virus d'Europe (balkanique, virus oriental importé à Paris, virus Tchécoslovaque et Polonais, etc.), l'unité des typhus parut définitivement établie.

On n'avait pas été cependant sans remarquer que le typhus mexicain n'était pas toujours aussi contagieux que le typhus d'Europe et, de même que les cas signalés par Brill ou à sa suite, il s'en distinguait par une bénignité plus constante et l'ignorance où l'on se trouvait de son mode de transmission.

L'opinion de la dualité des typhus des deux mondes se posa alors de nouveau sur le terrain expérimental.

Neill, d'abord, en 1917, sans en comprendre l'importance, puis Mooser, en 1928, firent une remarque « inédite jusqu'alors dans l'histoire du typhus du cobaye. » Ils observèrent en effet que les cobayes inoculés dans la cavité péritonéale avec du sang de malade, présentaient une tuméfaction du scrotum et une inflammation à tendance hémorragique de la tunique vaginale.

En septembre 1928, Mooser montrait la constance de ces lésions dans lesquelles il aurait retrouvé le *Rickettsia*.

Des travaux multiples de Mooser, de Pinkerton, de Castaneda, de Zinssen, apportèrent des notions importantes sur cette lésion caractéristique.

On soupçonna ensuite le rôle du rat comme réservoir de virus et Maxcy, le premier, pensait devoir chercher parmi les ectoparasites de cet animal, le vecteur de cette affection.

Divers parasites ont été ainsi recueillis et examinés et Dyer, Castaneda, Mooser, Nicolle crurent pouvoir incriminer divers agents sans éliminer absolument le pou.

Symptomatologie.

D'une façon générale, il y a peu de différences entre le tableau clinique du Tabardillo et celui du Typhus du Vieux Monde. Il n'y en a pour ainsi dire point avec le typhus bénin de Toulon, comme on pourra s'en rendre compte.

Bornons-nous à noter les caractères essentiels de sa symptomatologie : Début brutal par l'ascension de la température, des frissons, de la céphalée, de la rachialgie; on observe de la congestion de la face et de l'injection des conjonctives, ainsi qu'une angine légère.

L'éruption, abondante, étendue, envahit la paume des mains et la plante des pieds. Il s'agit d'un exanthème à forme maculo-papuleuse qui s'établit par poussées successives. Cet exanthème fonce, devient peu à peu purpurique, puis s'efface sans présenter de desquamation.

Les symptômes cérébraux, les symptômes cardiaques sont beaucoup moins marqués que dans le typhus historique. Par contre, les hémorragies (épistaxis) y sont bien plus souvent observées.

La convalescence est relativement rapide.

La gravité du Tabardillo est incomparablement moindre que celle du typhus épidémique.

Le typhus exanthématique du Guatemala, qui peut être transmis par les poux, à mortalité de 17 à 30 %, survenant parfois par épidémies, à Weil-Félix positif, à lésion scrotale chez le cobaye, serait du véritable typhus mexicain (Raynal, 1932).

La réaction de Weil-Félix dans le Tabardillo.

Elle est positive, et Perrin, en juillet 1920, notait sa relative précocité. (Il la trouvait en général positive, en effet, dès le sixième jour de la maladie.)

Les inoculations aux animaux.

Les inoculations au singe sont positives.

D'autre part, le typhus mexicain, ainsi que nous l'avons vu, est inoculable au cobaye et détermine chez lui, à côté d'une affection fébrile, une lésion tout à fait particulière : tuméfaction du scrotum et lésion de la tunique vaginale. Mooser, qui avait remarqué le premier l'importance de cette lésion, ne tarda pas, en septembre 1928, à en signaler la constance et la présence chez le cobaye dès le premier passage du virus. Pour lui, la cause en serait une périorchite spécifique et il aurait retrouvé dans les cellules endothéliales (ou dérivées d'histiocytes sous endothéliaux fournisseurs de macrophages) du revêtement de la vaginale, des éléments identiques aux *Rickettsia* trouvés chez le pou. De plus, en triturant la tunique vaginale testiculaire dans l'eau physiologique, on obtient, après centrifugation, un culot très virulent pour le cobaye et pour l'homme (infection accidentelle au laboratoire).

Mooser notait en outre, en mars 1929, que s'il y avait là une lésion ne se produisant pas par l'inoculation du virus tunisien, ce dernier provoquait par contre chez le cobaye des lésions nodulaires microscopiques du cerveau qu'il n'avait pas obtenues, ou seulement d'une façon très atténuée, avec le virus mexicain.

Et Mooser concluait en ce sens que si l'on ne pouvait guère différencier le typhus mexicain du typhus observé dans les Etats du Sud de l'Amérique du Nord, ce typhus mexicain était en tout cas très nettement distinct de la maladie de Brill qui se rapproche beaucoup, au contraire, de la variété européenne.

Pinkerton, en mai 1929, reproduisant les lésions décrites par Mooser, observait cependant que des cobayes guéris du typhus mexicain étaient immunisés contre le typhus européen et inversement, et il notait que les frottis préparés avec l'exsudat scrotal d'un cobaye inoculé avec du virus européen (ne pré-

sentant donc pas de périorchite), révélaiient comme chez ceux de Mooser la présence de *Rickettsia*.

Castaneda, en août 1930, faisait remarquer que cet œdème scrotal ne se produisait pas toujours régulièrement dans le passage en série sur cobayes, mais que ces lésions pouvaient soudain apparaître à un passage ultérieur très éloigné de l'infection primitive. Il constatait, en outre, que des cobayes guéris d'une affection typhique, et réinoculés, ne présentaient jamais ces périorchites; et, enfin, que le passage du virus par les poux augmentait la fréquence de ces lésions scrotales.

Pour Zozaya (janvier 1930), les lésions scrotales du cobaye ne sont pas dues à l'agent du typhus, car il n'a pas remarqué la virulence pour l'homme de leur contenu. Il suppose plutôt que le sang des malades de Tabardillo mexicain contient deux virus différents, dont l'un est celui du typhus et dont l'autre n'est pathogène que pour le cobaye.

Les inoculations au rat sont également à remarquer. On observa que le rat inoculé au virus mexicain ne présentait pas une affection inapparente comme lorsqu'il était inoculé avec du virus européen. Il contractait au contraire une maladie de courte durée ordinairement, mais caractérisée très nettement par de la fièvre, une atteinte parfois sévère de l'état général et parfois aussi des paralysies. Cette constatation poussa à rechercher chez le rat l'infection typhique en inoculant une émulsion de leur cerveau dans le péritoine de cobaye. On déterminait ainsi chez cet animal la fièvre et la périorchite caractéristiques (Mooser, Castaneda et Zinsser). Le rat peut donc être considéré comme un réactif du typhus mexicain comme il l'était dans la maladie de Brill.

Le germe du typhus mexicain.

Nous avons vu que Mooser, en septembre 1928, découvrait chez les cobayes infectés, des diplobacilles identiques aux *Rickettsia* retrouvés chez le pou, diplobacilles se colorant au

Gram en rouge pourpre ou rouge bleuâtre. Nous avons vu aussi qu'un culot de centrifugation, riche en ces éléments, se montrait virulent pour le cobaye et même pour l'homme.

Zinsser et Castaneda observèrent, en novembre en décembre 1930, que pour obtenir l'invasion importante, par ces éléments, de divers organes : testicules, péritoine, rate, foie, pie-mère et sang, il suffisait de diminuer la résistance des cobayes par des injections préalables de benzol.

Ils montrèrent, en outre, que des *Rickettsia* inoculés dans la peau des cobayes neufs déterminaient une réaction fébrile modérée, suivie d'une résistance consécutive vis-à-vis des injections par ailleurs virulentes de la séreuse testiculaire provenant de cobayes typhiques et que ces *Rickettsia* étaient bien les véritables agents pathogènes du typhus mexicain.

Ils montrèrent enfin que l'inoculation intra-rectale de *Rickettsia* dans le coelome des punaises permet leur survie pendant dix jours et que les organes de ces punaises, ainsi que de celles nourries avec du sang de rat typhique sont virulents pour le cobaye.

Enfin, rappelons que Pinkerton avait, en mai 1929, trouvé des microorganismes semblables à ceux de Mooser dans l'exsudat scrotal de cobaye inoculé avec du virus européen et ne présentant par conséquent pas de lésions testiculaires.

Le rat, réservoir de virus.

C'est Maxcy qui a avancé, le premier, que le rat pouvait être le réservoir de virus du typhus mexicain.

On ne tarda pas à constater le bien-fondé de cette hypothèse : Mooser, Castaneda et Zinsser, après avoir capturé des rats (*Mus Rattus*) dans la prison de Belem, à Mexico, constatèrent que leur cerveau était virulent pour le cobaye, chez qui il déterminait de la fièvre et la lésion testiculo-scrotale.

L'agent vecteur du Tabardillo.

Il s'en suivait, dans l'idée de Maxcy, qu'on pouvait sans doute le trouver parmi des ectoparasites du rat, en particulier les puces, et que le pou ne jouait aucun rôle.

En ce qui concerne le pou, Mooser n'a pas tardé à montrer que cette opinion n'était pas exacte : avec le virus mexicain il a expérimentalement infecté des poux.

Dyer et ses collaborateurs établirent ensuite que les puces du rat (*Xenopsylla Cheopis*) et une puce de chien (*Ctenocephalus canis*), recueillies sur des rats infectés, peuvent, après broyage et inoculation au cobaye, lui transmettre le typhus.

Mooser, Castaneda et Zinsser firent remarquer qu'un pou du rat (*Polyplax spinulosum*), qui ne s'attaque pas à l'homme, est susceptible de transmettre le virus de rat à rat.

Enfin, Dyer, Céder, Rumreich et Badger prouvèrent que le passage du virus de rat à rat pouvait se faire par l'intermédiaire de *Xenopsylla Cheopis*.

Immunités croisées.

En 1912, Anderson et Golberger ont remarqué que l'inoculation de sang de typhus mexicain à un singe ayant contracté la maladie de Brill restait sans effet et que l'expérience inverse démontrait la même immunité.

LA FIEVRE EXANTHEMATIQUE TOULONNAISE

Historique.

Le 15 novembre 1927, MM. Plazy, Marçon et Carboni signalèrent l'apparition dans la région toulonnaise d'une affection qu'ils comparèrent aux descriptions de Brill et à la maladie étudiée depuis quelques années dans la région marseillaise.

La réaction de W.-F. était négative, ainsi que l'inoculation aux cobayes.

Un mois après, à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniale et Navale de Marseille, les mêmes auteurs faisaient savoir qu'après réception de nouvelles souches, ils avaient obtenu des W.-F. positifs de 1/50 à 1/600. Jamais la « tache noire » des auteurs marseillais n'avait été relevée. (Piéri s'en étonnait, ne pensant pas qu'il y eut lieu de voir là des cas de maladie de Brill.)

Le 11 octobre 1928, à la même Société, Plazy et Marçon reviennent sur leur première idée d'une identité entre la fièvre marseillaise et la fièvre toulonnaise et penchent maintenant vers l'idée de deux affections différentes; ils font décidément de la maladie toulonnaise du typhus endémique bénin de Brill.

Ils remarquent que le W.-F. se montre positif pendant la défervescence, ne reconnaissant pas d'agent vecteur, mais dénie tout rôle au pou.

Le 26 décembre 1928, à l'Académie de Médecine, Plazy, Marcandier et Marçon confirment leurs recherches, notent du tu-

phos dans deux cas et signalent que la maladie ne sévit pas toujours pendant la saison chaude. En mai 1930, Marcandier et Bideau font une enquête sur l'agent transmetteur de l'affection et soupçonnent le rôle des muridés.

Parmi leurs parasites ils pensent avoir trouvé l'agent vecteur cherché, sous la forme d'un acarien : le *Dermanyssus muris*, dont la piqûre ne donne pas d'escarre.

Un mois plus tard, Plazy notait cependant la présence de l'escarre chez deux marins qui, fait important, appartenaient tous les deux au personnel en service à terre et qui avaient des chiens porteurs de tiques (*Rhipicephalus sanguineus*). Il insiste sur la constance du W.-F. dans les cas toulonnais, mais fait remarquer qu'il ne devient souvent positif que tardivement et qu'il faut le rechercher plusieurs fois au besoin. Il ne conclut pas en ce qui concerne les rapports entre la fièvre toulonnaise et la fièvre marseillaise.

En juin 1931, Marcandier, Le Chuiton, Plazy et Pirot réussissent à inoculer au singe la fièvre exanthématique toulonnaise : l'injection intra-péritonéale du sang des malades à cet animal a donné, dans trois cas sur quatre, une maladie fébrile transmissible en série. Tous les singes, inoculés directement, ou par passages successifs, et ayant contracté une maladie même légère, ont résisté à une inoculation ultérieure du virus du typhus exanthématique; tandis que deux autres singes, l'un inoculé avec le sang d'un malade, l'autre avec le broyage de l'acarien du rat et qui n'avaient pas présenté de réaction fébrile, ont réagi à l'inoculation ultérieure du virus typhique par un typhus expérimental typique.

Tandis que Netter pensait qu'il fallait voir dans la maladie signalée par Plazy le typhus endémique bénin de Brill, et incriminer comme agent vecteur, non pas le *Dermanyssus Muris*, mais plus probablement le *Leishmania Bacoti*, Plazy, Marcandier, Germain et Pirot apportaient, le 21 juillet 1931, à l'Académie de Médecine, un résultat clinique paraissant confirmer l'identité entre le typhus exanthématique et la fièvre exanthématique toulonnaise, identité déjà soupçonnée par les

expériences de laboratoire : un cas de typhus exanthématique grave, traité par des injections de sang de convalescent de fièvre exanthématique toulonnaise, fut notablement amélioré dès la première injection et finit par guérir. La fièvre toulonnaise était définitivement considérée comme du typhus endémique bénin de Brill.

Le 11 janvier 1932, Marcandier et Pirot faisaient savoir à l'Académie des Sciences qu'il existait chez les rats des navires de guerre de Toulon (*Mus Rattus et Musdecumanus*), un virus pathogène pour le singe et pour le cobaye et probablement voisin de celui du typhus exanthématique. L'infection que ce virus détermine chez le cobaye se traduit par une fièvre et une périorchite; elle porte donc les caractères reconnus par Neill et Mooser chez le même animal à la suite de l'inoculation du virus du typhus mexicain.

Confirmant leurs travaux antérieurs sur l'identité du typhus exanthématique et de la fièvre toulonnaise (21 juillet 1931), Plazy et Germain signalent, le 2 février 1932, un cas de fièvre exanthématique toulonnaise traité avec succès par le sang de convalescent de typhus.

Une nouvelle série d'observations de L. Plazy, Germain et M. Plazy vint ensuite confirmer les premières.

En février 1932, Quérangal des Essarts et Prade signalent un cas de fièvre exanthématique à Brest.

Netter demande à la même époque que l'on cherche chez les équipages de Toulon les cas inapparents de typhus endémique.

En mars, Marcandier et Pirot étudient les ecto-parasites des rats de Toulon.

En mai 1902, les mêmes auteurs montrent que le virus typhique toulonnais se rapproche du virus mexicain et confirment l'origine murine du typhus bénin des navires de guerre.

Enfin, au premier Congrès international d'hygiène méditerranéenne à Marseille (19-25 septembre 1932), Marcandier et Pirot signalent qu'ils ont isolé de l'encéphale des rats capturés sur les bateaux infectés, un virus inoculable en série au co-

baye, chez qui il détermine la fièvre et la péri-orchite caractéristique des typhus murins. Ce virus a pu être isolé aussi du sang des malades et il immunise le singe contre celui du typhus exanthématique et vice-versa. Ils considèrent, dans la transmission du rat à l'homme, l'acarien *Dermanyssus Muris* et deux puces : *Xenopsylla Cheopis* et *Ceratophyllus fasciatus* comme vecteurs très probables.

Plazy, Germain et Marçon, au même Congrès, font l'histoire du typhus endémique bénin de Toulon, insistent sur certains points cliniques ou bactériologiques et discutent sa place nosologique.

Origine du typhus bénin de Toulon.

La fièvre exanthématique toulonnaise paraît bien avoir son origine dans le proche Orient. En effet, dès 1928, Plazy remarquait que les malades traités à l'hôpital maritime de Saint-Mandrier « provenaient en grande majorité des bâtiments de « l'escadre de la Méditerranée ou de services en relations fréquentes avec elle (direction du port), ou avec les malades « ouvriers de l'hôpital Saint-Mandrier). Or l'escadre de la « Méditerranée fit un long séjour en Orient (Constantinople, « Mer Noire, Smyrne) à une époque (1922, 1923, 1924) où sé- « visait le typhus exanthématique, et certains de ces bâti- « ments recueillirent en grand nombre des réfugiés, particu- « lièrement à Smyrne, lors de l'incendie de cette ville. Cer- « tains d'entre eux eurent des cas de typhus à bord. Des me- « sures de désinfection furent prises évidemment, mais de « telles mesures sont si délicates sur des bâtiments de guerre « au compartimentage infini ! » (Plazy.)

Symptomatologie de la fièvre toulonnaise.

Elle est très comparable à celle de la maladie de Brill et surtout à celle du typhus mexicain.

Début brutal, sans prodromes; le malade est brusquement

pris de frissons, d'une céphalée violente et de rachialgie; la température monte à 39°5-40° ; quelquefois (rarement), l'affection débute par un état syncopal léger.

Il y a de la congestion de la face, de l'injection des conjonctives ; puis s'installe un état sabural des voies digestives, de l'anorexie ; la langue est blanchâtre, rouge sur les bords mais humide, la constipation est fréquente et la palpation de l'abdomen indolore.

Au deuxième ou troisième jour, la courbe thermique marque un crochet d'hypothermie relative, analogue au « V » grippal.

Il existe quelquefois aussi, au début, un syndrome méningé fruste (raideur de la nuque, Kernig).

Dès cette époque, enfin, on peut signaler une légère hypertrophie splénique.

Du deuxième au huitième jour s'installe un exanthème. Il s'agit de petites taches rosées s'effaçant sous le doigt, maculopapuleuses, dont la taille varie d'une tête d'épingle au volume d'un pois. Cette éruption envahit tout le corps, (épargnant quelquefois la face) et se fait par poussées ; les éléments éruptifs sont nettement séparés les uns des autres, arrondis ou ovalaires ; il y en a parfois intensivement sur les membres ; il y en a dans les paumes des mains et les espaces inter-digitaux.

L'éruption peut devenir purpurique. En général les éléments deviennent lie de vin et ne s'effacent plus sous le doigt. Ils disparaîtront du sixième au dixième jour environ, laissant de petites macules cuivrées, sans s'accompagner de desquamation apparente.

Cet exanthème s'accompagne en général d'un énanthème bucco-pharyngé qui va de la simple rougeur du palais au piqueté hémorragique violacé sur un fond rouge vernissé. Ces points hémorragiques peuvent quelquefois s'ulcérer.

Pendant ce temps, la fièvre est restée en plateau. Le malade, quoique abattu, ne présente pas d'agitation, pas de délire (exception), et on a signalé du tufphos dans deux cas seulement.

Les bruits du cœur sont bien frappés, le foie est normal,

mais les poumons sont le siège d'une bronchite aiguë légère et quelquefois de congestion des bases.

Au dixième ou quatorzième jour, la température tombe, brusquement ou en lysis, présentant fréquemment, particularité déjà signalée par Plazy en 1927, un crochet d'hyperthermie légère (à 38°) au deuxième jour de l'apyrexie. Tout rentre dans l'ordre et la convalescence commence, plus ou moins longue, marquée par de l'asthénie et un peu d'instabilité du pouls.

Evolution de la maladie, durée, mortalité.

Cette affection est une affection bénigne qui évolue en une quinzaine de jours. Elle ne présente en général pas de rechute bien qu'une exception ait été signalée par Plazy en 1927.

Peut-être existe-t-il des formes inapparentes.

Contagiosité, Epidémiologie.

Affection non contagieuse, elle semble frapper plus spécialement le personnel employé sur les vieux bâtiments, qui peut le plus être en contact avec les rats. Ceux-ci, en effet, ont été retrouvés le plus fréquemment là où le personnel est le plus atteint, ils sont plus en rapport avec l'homme quand l'effectif du navire est complet. La destruction des rats, privant l'agent vecteur de son hôte habituel, provoque une recrudescence de la maladie en obligeant celui-ci à se jeter sur l'homme.

C'est une affection qui apparaît pendant la période chaude, mais ce n'est pas une règle absolue et on en a constaté des cas à tous les mois de l'année.

Complications.

Elles sont très rares ; Plazy signala une fois des arthrites.

Le Weil-Félix dans la fièvre exanthématique toulonnaise.

Si les premières réactions de Weil-Félix avaient été trouvées négatives par Plazy, en septembre 1927, cette réaction fut, par la suite constamment positive; mais Plazy insistait, en 1928, sur ce fait qu'on ne devait la rechercher « qu'au début de « l'apyrexie ou au plus tôt à l'extrême fin de la période fébrile, toute recherche plus précoce devant être vouée à un « insuccès. » Il faut parfois la chercher avec constance.

Cette agglutination se produit selon un rythme tout à fait analogue à celui qu'a remarqué Maxcy dans la maladie de Brill, Pecori, en Italie, et Durand dans la fièvre boutonneuse.

Elle a été parfois importante puisqu'on l'a trouvée jusqu'à 1 pour 12.400 (Quérangal des Essarts) et même 1 pour 20.000.

Inoculations aux animaux.

Singes : en 1931, Marcandier, Le Chuiton, Plazy et Pirot réussirent à transmettre aux singes la fièvre exanthématique observée à Toulon. Cette inoculation réussit dans trois cas sur quatre à donner aux singes une maladie fébrile transmissible en série. Cette inoculation les immunisait en outre contre une inoculation ultérieure du virus du typhus exanthématique (1931).

Cobayes : après des résultats douteux au cours de recherches pour leur transmettre directement le virus typhique, on réussit à provoquer chez le cobaye l'apparition d'une affection fébrile (Marcandier, Pirot, 1932). En outre, une émulsion de cerveau de ces rats blancs ou de rats provenant de bateaux infectés détermine chez le cobaye la périorchite qu'avaient découverte Neill et Mooser chez le même animal à la suite de l'inoculation du virus du typhus mexicain (Marcandier). Ici encore nous retrouvons cette lésion que nous avons déjà remarquée dans les deux affections précédentes.

Le réservoir de virus : le rat.

Comme nous l'avons exposé plus haut dans la partie historique de la question, Plazy, le premier, puis Marcandier et Bideau, soupçonnèrent l'intervention du rat dans la pathogénie de l'affection, et ces derniers, après d'intéressantes expériences, semblent avoir établi, en 1930, la grande probabilité de cette intervention : ils basaient cette idée sur ce fait que l'affection frappait surtout le personnel maritime embarqué (sur des gros bâtiments notamment), n'atteignait qu'une faible partie des équipages et surtout les hommes de machines, qu'elle ne sévissait guère qu'à bord des navires armés à effectif complet, enfin que la contagiosité en était très faible. Éliminant l'hypothèse d'une transmission possible par l'air, par l'eau, par des moustiques, par des poux, ils ne s'arrêtent guère à la tique *Rhipicéphalus sanguineus* (le chien ne pouvant être le réservoir du virus à bord), et, soupçonnant le rat, firent porter leurs recherches sur ces parasites.

Ils montrèrent ensuite, le 11 janvier 1932, qu'il existait chez le rat des navires de guerre de Toulon un virus pathogène pour le singe et le cobaye, déterminant chez ce dernier une fièvre et un périorchite caractéristiques.

Quérangal des Essarts retrouvait un virus identique chez les rats d'un navire de guerre au port de Brest.

D'après les travaux de Marcandier et de Pirot, exposés au Congrès de Marseille, la proportion des rats infectés à bord des navires de Toulon est très variable et peut atteindre des chiffres élevés (20 à 40 %).

L'agent vecteur de la maladie.

Plazy reconnaissait déjà en 1928 que le pou n'était certainement pas à incriminer dans la transmission de la maladie qu'il avait décrite.

Marcandier et Bideau crurent pouvoir incriminer un acarien

du rat, le *Dermanyssus Muris*, mais Netter, un an après, constatant que le broyage de cet acarien ne provoquait pas d'affection expérimentale, pensait plutôt qu'il s'agissait du *Leionathus Bacoti*.

Marcandier et Pirot, reprenant l'étude des ectoparasites des rats de Toulon, y ont trouvé des puces, des poux (*Hematopinus Spinulosus*), des acariens (*Dermanyssus Muris*, *Loelaps Echidnus* et *L. Nutal*) et concluent que, dans la transmission du rat à l'homme, il faut considérer ce *Dermanyssus Muris* d'une part, et les deux puces *X. Cheopis* et *Ceratophyllus fasciatus*, comme les vecteurs très probables.

Traitement de la fièvre exanthématique toulonnaise.

Ce traitement était resté surtout symptomatique jusqu'au jour où Plazy et Germain eurent l'idée de traiter l'affection par le sang de convalescent de la même maladie, après avoir eu auparavant l'idée de la traiter par le sang de convalescent de typhus vrai. L'efficacité de ce traitement semble fonction de sa précocité. D'autre part, au point de vue laboratoire, il ne semble pas qu'il y ait un rapport net entre l'efficacité du traitement et le taux concomittant d'agglutination de donneurs aux différentes souches de *Proteus* : les meilleurs résultats ont été obtenus avec des sangs dont le Weil-Félix était négatif ou positif à 1 pour 400 et 1 pour 50. Ce traitement rend plus précoce la positivité du Weil-Félix chez les sujets traités.

Après l'injection à des malades de sang total de convalescent les phénomènes généraux semblent s'atténuer d'une façon marquée et l'évolution de la maladie semble raccourcie.

LE TYPHUS ENDEMIQUE BENIN DE GRECE

Il est de connaissance assez récente. Nous nous bornerons à en faire un exposé historique détaillé.

Lépine faisait connaître, le 25 janvier 1932, que l'émulsion cérébrale de rats capturés en dehors de toute épidémie de typhus à Athènes et au Pirée, était virulente pour le cobaye dont le sérum et le sang devenaient eux-mêmes virulents pendant la période de fièvre ; la maladie observée présentait des particularités la rapprochant de la forme mexicaine du typhus.

Le 5 mars, avec Caminopétros et Pangalos, cet auteur montrait que les puces de ces rats d'Athènes et du Pirée étaient infectées avec une grande fréquence par le virus du typhus exanthématique ; le broyat de ces puces, en effet, déterminait chez le cobaye une maladie typique.

Le 9 avril, Lépine retrouvait le virus du typhus exanthématique chez les rats capturés à Beyrouth. Les cobayes ayant réagi à ce virus, devenaient réfractaires au virus athénien. Les deux virus sont donc identiques.

Quelques jours après, il remarquait que le sérum d'un individu ayant contracté le typhus exanthématique neutralisait le virus isolé du cerveau des rats ; le sérum d'individu normal ou atteint de fièvre boutonneuse était par contre inactif.

Il observait d'autre part l'existence en Grèce d'une forme endémique du typhus bénin transmise par les puces et immunisant contre le virus des rats des mêmes régions.

Le 11 juin enfin, il montrait que le rat était bien en Grèce

come ailleurs l'animal « réactif » des typhus bénins comme l'avaient exposé Nicolle, Laigret, Marcandier et Pirot, le 17 mai, mais que, par passages répétés sur cobaye, un virus murin peut, sans perdre sa virulence, abandonner les caractères le différenciant du typhus épidémique (œdème scrotal chez le cobaye, infection inapparente chez le rat), dont il devient difficilement discernable. Ces virus, soit épidémique soit endémique, se conservent très longtemps dans l'encéphale des muridés.

LE TYPHUS TROPICAL DES ETATS MALAIS

Il paraît probable qu'il existe dans les Etats malais, à côté d'une fièvre due sans doute à une piqûre de tique (fièvre que nous mentionnerons dans le prochain chapitre), une autre affection qui paraît au contraire appartenir au groupe que nous étudions présentement, groupe des fièvres causées par les parasites du rat.

Fletcher et Lesslar décrivaient, en 1926, sous le nom de typhus tropical, une affection qui sévissait dans les Etats libres de Malaisie, affection fébrile, ressemblant au typhus, caractérisée par une fièvre élevée, une céphalalgie vive, de la prostration, du délire, un peu de splénomégalie et l'apparition au cinquième jour, dans 40 % des cas, d'une éruption maculo-papuleuse.

Contrairement au typhus exanthématique historique, cette affection ne survient pas par épidémie, reste bénigne et n'est pas transmise par les poux.

Les gens atteints sont particulièrement ceux qui sont en contact avec le bétail.

Fletcher trouvait, en outre, la réaction de W.-F. positive, mais l'inoculation au cobaye restait sans résultat. Il pensait devoir reconnaître là, la maladie de Brill.

Anigstein, en juin 1930, réussit à déterminer de la fièvre chez 22 cobayes seulement, sur 200 inoculés, mais il signalait que sur ce nombre, une grande partie d'entre eux, par contre, présentaient du gonflement testiculaire.

Les inoculations au rat étaient encore moins souvent positives. Cet auteur décrivait, en outre, un bacille « diphtéroïde », ne prenant pas le Gram, qui présentait les mêmes propriétés en ce qui concernait les inoculations aux animaux.

Anigstein constatait enfin que, chez les rats capturés dans les régions frappées par l'affection, la réaction de W.-F. était positive et que ces animaux présentaient souvent un gonflement du scrotum.

Lewthwaite publiait la même année une étude assez complète de la question.

*
* *

Les grandes analogies cliniques, sérologiques expérimentales entre cette affection et celles que nous avons étudiées jusqu'ici semblent bien nous autoriser, malgré l'ignorance ou nous sommes encore de sa nature réelle, de son agent causal et même de son hôte vecteur, à la classer dans le groupe des fièvres exanthématiques à parasites de rat.

CONSIDERATIONS GENERALES

A PROPOS DE CE PREMIER GROUPE DE FIEVRES

Nous ne voulons pas clore l'étude de ces affections sans faire remarquer les grandes ressemblances qu'elles présentent et sur lesquelles, par ailleurs, nous reviendrons.

La notion de l'intervention des muridés, de leurs parasites comme agents vecteurs, l'inoculation positive du virus au rat, déterminant chez lui une infection apparente, la relation d'immunité existant (d'après Lépine) entre une souche humaine de typhus endémique et la souche murine de la ville où la maladie éclate, tendant à montrer qu'il s'agit bien chez l'homme et chez le rat de l'action pathogène du même virus, toutes ces observations nous paraissent justifier pleinement leur classification en un groupe unique, le *groupe des typhus endémiques murins*.

Quels sont les rapports entre ces typhus murins et le typhus épidémique historique ?

Ils paraissent bien être établis aujourd'hui d'une façon indiscutable. Il s'agit du même virus. En ce qui concerne la maladie de Brill, depuis longtemps, pour les autres affections plus récemment, on a prouvé l'immunisation réciproque de ces typhus murins avec le typhus historique :

L'inoculation à des singes des virus de la maladie de Brill, du Tabardillo, de la fièvre toulonnaise, de la fièvre de Grèce, les immunisent très nettement contre le virus du typhus histo-

rique (Anderson et Goldberger, 1912, Plazy, Marcandier, Germain, Pirot, 1929). L'expérience, reproduite sur des cobayes (Maxcy 1929, Pinkerton 1929), se montra positive de la même façon.

Enfin, Plazy, nous l'avons vu, vient d'apporter à plusieurs reprises une confirmation éclatante de cette immunisation réciproque : les injections de sang d'un convalescent de fièvre exanthématique toulonnaise à un malade atteint de typhus endémique ont notablement amélioré la maladie dès la première injection et ont accéléré la guérison (21 juillet 1931).

Le 2 février 1932, Plazy et Germain apportent la preuve inverse : chez un malade atteint de fièvre exanthématique, les injections de sang de convalescent de typhus, commencées le quatrième jour ont amené la guérison au huitième, à la suite d'une amélioration clinique très rapide.

Le même mois, L. Plazy, Germain et M. Plazy, apportent une nouvelle série d'observations. Ces résultats, en dehors de leur valeur thérapeutique évidente, sont du point de vue expérimental des arguments sans réplique.

La preuve de l'identité des virus du typhus historique et des typhus murins semble donc bien faite, et à la II^e Conférence Internationale contre le rat, le 10 octobre 1931, Netter pouvait dire : « Expérimentations, recherches sérologiques, constatations anatomo-pathologique et bactériologique, établissent sans réserves possibles l'identité des virus en cause dans le typhus endémique et dans le typhus exanthématique épidémique. »

CHAPITRE III

LA FIEVRE BOUTONNEUSE DE TUNISIE

Historique.

Le 12 octobre 1910, Conor et Bruch faisaient connaître à la Société de Pathologie Exotique, sept observations d'une fièvre éruptive observée en Tunisie. Les essais de transmission au singe avaient été négatifs.

Quelques mois plus tard, le 14 décembre 1910, Conor et Hayat présentaient quatre nouveaux cas ; ils exposaient le tableau clinique, notaient la négativité des réactions des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, et en faisaient une affection spéciale, qu'ils appelaient « Fièvre boutonneuse ».

De nouvelles observations furent ensuite apportées par Hayat et Morpurgo, en février 1911, à la Société des Sciences Médicales de Tunis, et par Scialom, en mai 1911 à la même Société. Ce dernier, en attendant que le laboratoire ait démontré la spécificité absolue de cette affection la classait dans le groupe des érythèmes infectieux papuleux ; Conseil, dans la discussion qui suivit, combattit sa façon de voir, en montrant que dans la fièvre boutonneuse la durée de la température était moindre, et l'éruption subsistait très longtemps après la chute de la température.

Porot pense de même, que l'érythème infectieux ne peut être considéré que comme un syndrome trop général, dont il est possible de détacher des formes mieux définies dont la fièvre boutonneuse paraît être un exemple.

Le 15 août 1911, Porot décrit les symptômes cliniques de cette affection avec une grande précision et, en novembre de la même année, Fraudet, dans sa thèse (Bordeaux) en fait une étude assez complète.

La question resta ensuite quelques années sans être particulièrement étudiée. Puis, l'apparition de la maladie à Marseille et les nombreuses études des auteurs provençaux, amenèrent Conseil, en mars 1929, à affirmer l'identité entre la fièvre exanthématique marseillaise, la febbre eruttiva, et la fièvre boutonneuse à l'aide des examens de laboratoire et de la clinique, et, en septembre 1930, il demande que le nom donné à ces fièvres soit de préférence celui de fièvre boutonneuse.

Conseil et Durand, en mai 1930, prouvent expérimentalement le rôle de *Rhipicephalus sanguineus* dans la transmission de l'affection.

Durand, en décembre de la même année, étudie de nouveau cette maladie, montre ses rapports avec les fièvres décrites à Marseille et en Italie, insiste sur le rôle du chien porteur de tiques, dénote la fréquence de l'escarre d'inoculation et présente les résultats expérimentaux qu'il a obtenus.

En juin 1931, Netter oppose la fièvre boutonneuse (ou maladie de Marseille) à la fièvre toulonnaise, qu'il considère comme différente.

Enfin, au Congrès de Marseille, en septembre 1932, les fièvres de Marseille et d'Italie sont définitivement rattachées à la fièvre boutonneuse.

Nous n'allons donc traiter que l'historique de ces deux fièvres de Marseille et d'Italie.

La fièvre exanthématique marseillaise.

Olmer, le 5 juin 1925, décrivait le premier, une fièvre spéciale, avec exanthème, sur laquelle l'attention d'un certain nombre de médecins avait été attirée, depuis quelques années. (Roche, de Sorgues, Martini et Trastour, à Aubagne, en 1910 ; Fournier et Andréoli, à Cannes, 1917 ; d'Oelnitz, à Nice, en 1921.) Cette affection paraissait cependant discrète puisqu'Olmer n'en signalait que huit cas.

Piéri et Brugeas, en octobre 1925, relevaient pour la première fois la présence d'une escarre noirâtre.

Olmer, Boinet et Piéri, Burnet et Olmer, Camoin, Fournier et Andréoli, d'Oelnitz, décrivaient successivement de nouveaux cas, l'apparition de la maladie à La Ciotat, à Cannes, à Nice, et cherchaient à reconnaître la nature de cette nouvelle affection.

La question fut portée par Olmer devant l'Académie de Médecine, en juillet 1927, et Netter, devant l'exposé clinique et les résultats de laboratoire, voulait y voir l'apparition dans le Midi de la France, du typhus bénin de Brill.

Cependant, les travaux suscités par cette nouvelle affection se poursuivaient : Boinet, Piéri, Dunan, Burnet, Olmer, faisaient tour à tour paraître les résultats de leurs observations que J. Olmer résumait dans sa thèse.

Des controverses s'établirent entre les auteurs toulonnais, les auteurs tunisiens et les auteurs marseillais, au sujet de cette fièvre, ces derniers, notamment, montrant une certaine ardeur à en défendre l'individualité.

Nous n'insisterons pas sur les nombreuses recherches de Raybaud, d'Audibert, de Boinet et Piéri, de Burnet, de Durand, de Dunan, d'Olmer D. et J., de Brumpt, de Joyeux, d'Heckenroth, au cours des années qui suivirent. Toutes ces recherches, et bien d'autres dont nous ne mentionnons pas les auteurs, n'ont contribué qu'à identifier la fièvre exanthématique marseillaise à la fièvre boutonneuse : nous en verrons, en temps voulu, les résultats.

La « Febbre Eruzione » d'Italie.

Si la fièvre boutonneuse fut reconnue d'abord en Italie par Sérafini, Bignami, par Gabbi, à Tripoli, en 1913, c'est Carducci qui donna un nouvel essor aux recherches en décrivant, en 1920, la « febbre eruttiva ».

Falconi, la même année, Césari, Filipella, Pecori, Cavaletti, en 1921, puis Ingrao, en 1927, apportèrent de nouveaux cas ; Pecori crut pouvoir affirmer que tous les cas de Carducci étaient de la maladie de Brill et appela l'affection : « dermatyphus estival bénin ». Gulino, Prévitera (1930) reprirent cette idée.

Cependant, au Congrès de Marseille, en septembre 1932, l'exanthème infectieux d'Italie fut rattaché à la fièvre boutonneuse de Tunisie (Gastronuovo, Sampietro).

Symptomatologie de la fièvre boutonneuse

Le début en est brutal, la température monte d'emblée à 39°5, 40°, quelquefois précédée de frissons. Le malade se plaint d'arthralgies, de myalgies (sur lesquelles Fournier et Andréoli insistent particulièrement), d'une céphalée intense et de douleurs vagues dans les membres inférieurs.

Il existe un état saburral de la langue et des voies digestives, et très souvent de la constipation. On a signalé parfois des douleurs abdominales diffuses ; en fait, l'abdomen est le plus souvent indolore. La face est rouge, les conjonctives sont injectées ; on note quelquefois des crises de sudation.

Sur la face inférieure de la langue, et sur la muqueuse buccale, on observe souvent un énanthème fugace, angine qui peut aller jusqu'à l'ulcération (Olmer, Boinet et Piéri). Le poulx est régulier.

Fréquemment, et c'est l'honneur des auteurs marseillais d'avoir les premiers mis en relief ce symptôme, on peut trou-

ver sur le corps du malade une petite escarre, « tache noire », de Pieri et Brugeas, précédée parfois d'un point de folliculite suppurée pouvant déterminer une adénite locale.

Vers le deuxième ou troisième jour, une éruption apparaît, faite d'éléments rosés, surélevés, à base indurée, ni macules ni papules, ni nodosités, ni taches lenticulaires, et que Conor qualifiait de « boutons » (Carducci remarquait également leur caractère plus papulo-nodulaire, et Jorge avait donné à l'affection, pour cette raison, le nom de fièvre escarro-nodulaire.) Ces taches éruptives, qui ont de 1 à 3 millimètres environ, disparaissent momentanément sous la pression du doigt. Au reste, elles ne sont ni prurigineuses, ni douloureuses en général.

Cette éruption débute n'importe où, souvent par la face palmaire des mains et la face plantaire des pieds et se généralise par poussées successives aux bras, aux jambes, aux cuisses ; le tronc et la face sont ensuite envahis plus discrètement d'ailleurs. Pendant une semaine environ ces boutons ne varient pas en coloration ou en nombre, puis on remarque que la pression du doigt les fait moins parfaitement disparaître, qu'ils deviennent rouge foncé, rouge violacé, franchement purpuriques et deviendront finalement d'un jaune cuivré avant de s'effacer vers la quatrième ou cinquième semaine, sans desquamation appréciable, laissant une trace un peu pigmentée.

La température cependant reste élevée, faite d'oscillations quotidiennes (avec rémissions matinales pouvant aller jusqu'à un degré). La langue, saburrale, est humide, le ventre souple, rarement ballonné, la rate assez souvent percutable. Il y a quelques râles aux bases pulmonaires ; on observe des épitaxis. Le malade ne présente pour ainsi dire jamais de délire ou de tупhos ; Audibert et Murat ont signalé des myoclonies.

Au bout de sept à huit jours environ tous les symptômes s'amendent peu à peu, la température descend le plus souvent en lysis.

La convalescence est plus ou moins rapide, remarquable par

son asthénie. Béros et Balozet ont remarqué quelquefois la persistance de douleurs tibio-tarsiennes.

Il existerait des formes cliniques, très rares, sans éruption.

Evolution. — Mortalité.

La fièvre boutonneuse est une maladie bénigne qui évolue d'une façon cyclique pour aboutir en douze ou quatorze jours à la guérison, Sepet a cependant noté des formes graves et a notamment relevé 5 décès sur 66 cas.

Il n'existe ni rechute ni récurrence; la maladie est suivie d'immunité pendant quelque temps (immunité qu'on a prouvée expérimentalement), qu'on ait affaire à une forme à éruption ou à une forme sans éruption.

Portes d'entrée

Il y en aurait deux :

La peau,

Les conjonctives (Audibert, Aubaret, Olmer).

Chabal fait remarquer à l'appui de cette thèse que la conjonctivite de Parinaud est une manifestation pouvant apparaître au cours de la fièvre boutonneuse et en dépendant.

Complications

Elles sont très rares. On a pu noter à titre exceptionnel des congestions pulmonaires, des hémorragies intestinales, un cas de scapulalgie (thèse de J. Olmer, Jaubon, à Arles a relevé un cas de phlébite. Par contre, une mention spéciale doit être faite de l'arythmie et de la tachycardie notées par différents auteurs. Un cas d'asthénie cardiaque persistante a été signalé par Giraud-Costa en 1930.

Etiologie de la fièvre boutonneuse

La fièvre boutonneuse frappe tous les âges elle semble avoir quelque prédilection pour les femmes et atteint des gens de toutes conditions

C'est une maladie de la saison chaude, qui sévit surtout à la campagne ou dans les banlieues des villes.

Epidemiologie, Contagiosite, l'Agent Vecteur

L'atteinte plus fréquente de gens aisés, vivant en banlieue ou à la campagne et la non-contagiosité de l'affection, ne permettaient pas d'incriminer le pou, lequel d'ailleurs que très rarement retrouvé sur les malades.

D'autre part, la fréquence de la « tache noire » si comparable à un chancre d'inoculation, la piqûre par une tique, si souvent relevée dans les anamnestiques des malades (Mazet, Olmer, Godlewski), enfin la constatation presque constante de chiens parasités dans l'entourage des gens atteints, finirent par faire abandonner les idées premières d'une inoculation possible par phlébotomes (Conor et Bruch), par trombidium (Olmer), pour incriminer plutôt les tiques et plus particulièrement *Rhipicéphalus sanguineus*.

Le cas de fièvre boutonneuse survenant quatre jours après inoculation accidentelle intra-oculaire du sang d'une tique, signalé par L. et M. Marcon venait à l'appui de cette thèse.

Durand et Conseil, en 1930, firent la démonstration expérimentale du bien-fondé de cette hypothèse. Ils réussirent, en effet, à transmettre expérimentalement la fièvre boutonneuse au singe, à l'aide du produit de broyage de tiques *Rhipicephalus sanguineus*.

L'année suivante, Durand montra que cette tique pouvait héberger le virus de la fièvre boutonneuse et le conserver pendant une semaine au moins.

Blanc et Caminopetros confirmèrent un grand nombre de ces expériences et purent établir au cours de l'année 1931 que les

tiques des deux sexes étaient infectieuses; qu'elles pouvaient conserver les virus pendant leur hibernation, que tous les *Rhipicephalus sanguineus* ne sont pas également dangereux et enfin, contrairement à l'opinion de Brumpt, que le virus serait héréditaire chez les tiques, puisque les œufs et surtout les larves (gardées loin de toute souillure) sont virulents..

Joyeux et Pieri (1931) remarquèrent également que le virus peut subsister chez la tique au moins pendant la première moitié de l'hibernation; peut-être s'affaiblit-il ensuite; en tous cas, pour réactiver ce virus, la tique a besoin de se nourrir de sang.

Enfin, prouvant définitivement le rôle de la tique, Conseil réussit à Tunis à déterminer chez des Arabes une fièvre exanthématique authentique en leur inoculant des tiques broyées.

A côté de la tique, Toullec demande qu'on étudie également le rôle possible, comme agents vecteurs, de larves, comme le rouget ou le trombidium.

Pour Sepet, enfin (1932), d'autres modes de contagion pourraient encore être envisagées : il cite l'exemple d'une jeune femme qui aurait contracté la maladie en soignant sa mère et n'aurait pas présenté la tache noire escharrotique cutanée.

La réaction de Weil-Félix dans la fièvre boutonneuse

Si, pendant de très longues années, la réaction de Weil-Félix avait été trouvée négative dans la fièvre boutonneuse, à quelques exceptions près (Durand, Olmer, Legroux, Teyssonnière), Durand vient d'établir que la fièvre boutonneuse donne régulièrement une réaction de W.-F. positive. Cette réaction est sans doute plus tardive et plus faible que dans le typhus vrai, mais elle est constante. Elle n'est donnée que pour certaines souches et le rythme d'agglutination correspond tout à fait à celui que Plazy avait constaté dans la fièvre exanthématique toulonnaise.

Les Innoculations aux Animaux

C'est Burnet et Olmer qui réussirent les premiers en 1928

à inoculer avec succès (3 cas sur 3) la fièvre boutonneuse au singe.

Ils constatèrent en outre que cet animal était immunisé par ce fait contre le typhus historique. Ces expériences furent reprises par la suite et confirmées par Durand, Blanc et Caminopetros, qui montrèrent la possibilité du passage en série du virus de singe à singe et la virulence du sang dès le début de la période fébrile, même en l'absence d'éruption.

Les inoculations au cobaye s'étaient toujours montrées négatives jusqu'à ces derniers temps; mais on vient de réussir par inoculation de tiques infectieuses à donner au cobaye une périorchite analogue à celle que nous avons déjà étudiée à propos du typhus mexicains (Plazy et Germain, Congrès de Marseille).

Blanc et Caminopetros constatèrent la très grande réceptivité du spermophile de Macédoine au virus provenant du sang de l'homme ou de tiques broyées. Cet animal ne présente d'ailleurs pas de symptôme clinique de cette infection mais son sang, son foie, sa rate sont virulents.

Le virus de la fièvre boutonneuse détermine enfin chez le rat blanc une affection apparente.

Signalons pour mémoire qu'on pu reproduire la maladie chez l'homme par inoculation expérimentale et que Claude et Coste l'ont utilisée comme moyen de pyrétothérapie.

Les Recherches de Laboratoire

Nous ne nous y attarderons pas :

Le sang dans la fièvre boutonneuse ne présente rien à signaler si ce n'est (Olmer) une légère polynucléose au déclin de l'affection.

On n'a rien trouvé d'anormal dans le liquide céphalo-rachidien, même dans un cas très grave qui se termina par la mort. (Notons en passant cette différence avec le typhus exanthématique.)

Toutes les hémocultures, tous les frottis, se sont toujours montrés négatifs.

Au point de vue histologique de l'éruption, enfin, on n'a guère remarqué qu'un peu de congestion des vaisseaux entourés de manchons leucocytaires, justifiant le terme d'« endovascularite » que Durand avait appliqué à la fièvre boutonneuse. Ces lésions sont les mêmes que celles que nous retrouvons à l'étude de la macule dans le typhus exanthématique.

Le Virus de la Fièvre boutonneuse

Le germe de la fièvre boutonneuse est encore inconnu, bien que Durand et Brumpt aient trouvé des *Rickettsia* dans le corps de *Rhipicephalus sanguineus* porteurs de virus : *Rickettsia Conori*.

Quant au virus, Brumpt, en 1930, étudiant les tiques appartenant à la deuxième génération de celles récoltées en foyer infecté, prouve que le virus n'est pas un parasite normal de cet acarien. Il montre que le virus peut passer de la nymphe à la tique et qu'il est susceptible d'être conservé à basse température.

Pour Raybaud (1928), pour Joyeux et Pieri (1931), ce virus pourrait se transmettre d'une année à l'autre par l'intermédiaire des tiques vivant dans les terriers. Il serait possible d'autre part qu'il s'affaiblisse pendant l'hiver.

Les travaux de Blanc et Caminopetros (1931) nous apportent enfin toute une série de connaissances sur ce virus :

Celui-ci se trouve dans le sang, qui est contagieux chez l'homme pendant toute la maladie, et chez le singe seulement pendant la période fébrile. Les globules comme le sérum sont virulents. Le virus peut passer dans le liquide céphalo-rachidien en dehors de toute manifestation méningée. C'est un virus qui traverse les filtres. C'est un virus héréditaire chez la tique.

Les Réservoirs du Virus

Un grand nombre d'animaux furent successivement incriminés : les lapins, les lièvres, les renards par Raybaud dès

1928; les chiens, les rats, les souris, les mulots, des poules, les chats, les lapins, les rongeurs, par Brumpt.

Blanc et Caminopetros incriminent la tique elle-même puisque le virus persiste chez elle et s'y transmet par hérédité. La conservation du virus pourrait donc se faire, d'après eux, sans l'intervention d'un animal domestique réservoir.

Pour Durand, cependant (7 mars 1932), le chien adulte en zone d'endémie est immunisé déjà par une atteinte antérieure puisque par inoculation on ne lui confère pas de maladie, tandis qu'on détermine facilement cette maladie chez des jeunes chiens tenus dès leur naissance à l'abri des tiques.

Pour Joyeux et Pieri (27 juin 1932), le lapin pourrait constituer aussi un réservoir de virus; en effet, après injection intra-péritonéale de sang virulent ou de tiques broyées, il conserve quelque temps le virus dans sons encéphale et ces auteurs ont reproduit la maladie chez l'homme en lui injectant du cerveau de lapin atteint de fièvre boutonneuse.

Même remarque a pu être faite enfin en ce qui concerne la gerbille, le rat, la souris (Durand, Laigret, Joyeux, Pieri).

Les expériences d'immunité croisée

Elles se sont jusqu'à maintenant toujours montrées négatives en ce qui concerne :

Le typhus exanthématique historique,

Le typhus endémique bénin,

Le typhus mexicain,

La fièvre exanthématique toulonnaise,

La fièvre pourpre des montagnes rocheuses.

Le traitement de la fièvre boutonneuse

Il reste encore symptomatique.

Distribution géographique

La fièvre boutonneuse, décrite d'abord à Tunis, fut retrouvée, nous l'avons vu, dans la région marseillaise et en Italie.

Elle sévit en France sur un territoire assez vaste qui s'étend de la région de Nice (d'OElnitz), Cannes (Fournier et Andreoli, Védrenne), Fréjus (Turcan) jusqu'aux environs de Montpellier (Janbon), Béziers (Pagès), Alès (Euzière), et remonte au nord jusqu'à la Durance, à Sorgues (Godlews i, Roche), etc.

Nous retrouvons cette affection signalée à Madrid par Tapia, au Portugal, sous le nom de fièvre escharro-nodulaire par Jorge, en Italie, en Roumanie, etc.

Au Maroc, Béros et Balozet; en Algérie, Raynaud, Lemaire, en observent des cas fréquents.

Petzetakis à Alexandrie, Gabbi à Tripoli, J. Olmer à Beyrouth la retrouvent et montrent ainsi qu'elle sévit sur tout le pourtour du bassin méditerranéen.

LA FIEVRE POURPREE DES MONTAGNES ROCHEUSES

Historique

De connaissance assez ancienne, cette fièvre ne fut guère étudiée que depuis une quinzaine d'années.

Wolbach faisait en 1919 un résumé de tous les faits acquis sur cette affection.

Spencer et Parker en 1923 s'attachaient plus particulièrement à l'inoculation expérimentale au cobaye et aux agents vecteurs, tandis que Kelly recherchait la positivité de la réaction de **W. F.**

Les mêmes auteurs, puis Connor, Becker, Nogushi, Breinl, étudièrent, dans les années qui suivirent, le virus de la maladie, et Kerlee et Spencer en 1929 trouvaient la réaction de **W. F.** en général positive. Cette agglutination fut à nouveau recherchée par Spencer et Maxcy en 1930 et sa positivité fut désormais définitivement établie.

Distribution géographique

La fièvre pourprée des montagnes rocheuses est surtout répandue dans l'état de Montana (Botter-Rott, Valley); mais on la retrouve aussi dans les Etats de Washington, de Névada, d'Utah, du Colorado, d'Idaho.

Symptomatologie

L'incubation est en général de deux à douze jours.

Comme dans les autres fièvres déjà étudiées, nous retrouvons le tableau classique du syndrome fébrile typho-exanthématique.

Début soudain par un frisson, par l'ascension de la température qui s'installe autour de 40 degrés et s'y maintiendra en plateau pendant deux semaines environ.

La face est vultueuse, les conjonctives sont rouges et injectées.

Le malade se plaint de douleurs dans les os ou dans les muscles et de céphalées violentes.

Le tufos existe plus ou moins prononcé. Il y a souvent de l'ictère.

Vers le sixième jour apparaît une éruption constituée par des taches maculo-papuleuses, rosées d'abord, puis pétéchiales, éruption qui fit donner à la fièvre ce nom de « pourpree » ou de « tachetée ». Les éléments éruptifs apparaissent d'abord aux poignets, sur le dos, aux chevilles et envahissent tout le corps par la suite.

On observe un peu de splénomégalie; ce serait un signe constant.

Au bout de quinze à vingt jours, l'exanthème brunit, puis disparaît en une desquamation légère, tandis que tous les symptômes s'amendent peu à peu et que la température redescend en lysis à la normale.

Evolution — Mortalité

L'évolution de la maladie est cyclique; elle se fait en deux ou trois septennaires.

Ce n'est pas une affection toujours bénigne puisque sa mortalité atteint 60 % et même 70 % dans certains états.

Formes cliniques

Il existerait des formes un peu spéciales.

On signale dans le Colorado, en effet (Becker), une fièvre pourprée caractérisée par la prédominance des lésions gastro-intestinales. Les tiques de cette contrée contiendraient, en outre, des micro-organismes différents de ceux qui sont ordinairement rencontrés.

Dyer, Badger et Rumreich ont observé également dans la partie orientale des montagnes rocheuses et dans l'Etat d'Idaho une forme un peu aberrante et bien moins grave que la fièvre pourprée classique, puisqu'elle ne dépasse pas 7 % de mortalité. Elle se transmettrait par une tique un peu spéciale : *Dermacentor Variabilis*.

Epidémiologie

La fièvre pourprée sévit presque uniquement au printemps. Elle frappe les individus des deux sexes.

Recherches de Laboratoire

Au point de vue anatomie microscopique, la fièvre pourprée serait une « endangite » (Wolbach).

Le sang présente momentanément au cours de la maladie un accroissement des grands mononucléaires.

La réaction de Weil-Félix. — De nombreuses recherches furent faites par Kelly (1923), qui voulait résoudre le problème de l'identité de l'affection avec le typhus exanthématique. Il trouve la réaction positive (à 1/400) dans un cas sur neuf seulement et conclut au caractère négatif de cette réaction.

Mais Kerlee et Spencer, en 1929, ont repris ces travaux : le sérum de huit sujets atteints de fièvre pourprée, prélevé au cours de l'infection ou pendant la convalescence, agglutinait

deux souches de *Proteus* différents, parfois même au titre de 1/1280.

Spencer et Maxcy, enfin, en 1930, étudièrent à ce sujet le sérum de quarante personnes. L'agglutination a été positive dans la grande majorité des cas, mais très variable suivant la période de la maladie; durant la première semaine, il a été obtenu des taux jusqu'au 1/2560, tandis qu'à la deuxième semaine, ils n'allaient plus guère qu'à 1/160; pendant la convalescence, les taux obtenus étaient de nouveau très élevés, allant jusqu'à 1/2560. Ces observations étaient valables pour la grande majorité. D'autres *Proteus* que le X 49 étaient aussi agglutinés.

Les Inoculations expérimentales

Cette affection est transmissible expérimentalement à l'homme.

Elle est également transmissible au cobaye, mais il est à remarquer qu'elle détermine chez lui, après deux à quatre jours d'incubation, de l'œdème testiculo-scrotal et une hémorragie scrotale sous-cutanée (1). Ces lésions s'accompagnent de fièvre.

Cette affection, enfin, est transmissible au singe, provoque chez lui l'apparition des mêmes lésions.

Les Imminutés croisées

L'immunité croisée n'existe pas en ce qui concerne le typhus exanthématique (Anderson et Goldberger). Breinl note cependant une atténuation de la gravité.

Elle n'existe pas non plus vis-à-vis de la fièvre boutonneuse (Brumpt).

(1) Cette assertion, que nous avons trouvée dans le Précis de Bactériologie de Dopter et Sacqupée (1927), n'est formulée ici que sous réserves, car nous n'en avons pas relevé ailleurs la confirmation.

Le Virus

Le piroplasme de Wilson et Chowning semble bien ne pas devoir être considéré comme le germe de l'affection.

Par contre, Ricketts, puis Wolbach ont observé un microbe à forme de *rickettsia* qui serait l'agent de la fièvre pourprée. Il semble bien en effet avoir été retrouvé fréquemment dans le sang des malades ou dans les lésions déterminées par l'affection chez l'homme, chez le singe, chez le lapin et notamment dans le cerveau et surtout les testicules du cobaye.

Ce parasite est-il spécifique ? Est-il vraiment l'agent de la fièvre pourprée ? On ne peut encore l'affirmer.

En tous cas, il ressort des expériences de King que le virus, conservé dans la glycérine pure et à la température de -1° , -2° , conserve sa virulence pendant vingt jours au moins. Au bout de quarante à soixante jours, il devient inactif dans 86 % des cas. Le cerveau de cobaye infecté conservé à -7° serait virulent encore 321 jours après.

Pour Nogushi (1927) ce serait un virus filtrant.

L'Agent Vecteur

Le virus se transmet par l'intermédiaire d'une tique : *Dermacentor venustus* (Banks) ou *Dermacentor Andersoni* (Stiles).

Parker avait remarqué d'autre part que la tique du lapin *Hæmaphysalis Leporis Palustris Packard*, peut transmettre expérimentalement le virus; cette tique serait infectée dans la nature et le virus passerait dans ses œufs.

L'inoculation par piqûre de tique au cobaye est positive.

L'injection de produit de broyage de tiques confère la maladie.

Spencer et Parker observèrent cependant que les tiques sont plus ou moins infectieuses et confèrent la maladie ou simplement l'immunité suivant qu'elles sont conservées à haute ou basse température et sont nourries ou non.

Le Réservoir de Virus

D'après Parker (1918), plusieurs rongeurs peuvent servir d'hôtes aux larves ou nymphes de tiques (onze espèces, dont rats, porc-épics, lapins, etc.).

Trois espèces seulement peuvent abriter des tiques adultes : lapins, porc-épics et coyotes.

Enfin, on peut incriminer les souris, les chevaux, les bêtes à cornes et les porcs.

En 1923, Parker montrait que le rôle du lapin comme réservoir de virus était clair dans certaines régions.

Enfin, rappelons que la tique elle-même serait infectée dans la nature et pourrait constituer un réservoir de virus.

Traitement

C'est un traitement symptomatique.

LA FIEVRE FLUVIALE DU JAPON

Historique

En 1917 Nagayo étudiait l'espèce de fièvre sévissant dans le nord du Japon. Il incriminait comme agent vecteur une larve d'acarien, larve qu'étudiait à son tour Miyajima.

L'année suivante, Kitashima faisait une étude générale de l'affection et observait la tache de nécrose au point d'inoculation.

Hayashi, Kawamura recherchèrent plus particulièrement l'agent causal et les réservoirs de virus.

Fletcher et Field retrouvaient en 1927 la fièvre fluviale dans les Etats malais et l'année suivante étudiaient plus particulièrement les agents de transmission.

En août 1930, Nagayo et ses collaborateurs signalaient une méthode pour mettre en évidence chez le lapin ce qu'ils pensaient être le germe de la maladie et en mars 1931 faisaient toute une étude sur la question.

Distribution géographique

La fièvre fluviale sévit tout particulièrement le long des rivières dans le nord du Japon et à Formose.

On l'a également retrouvée en Corée, dans les Philippines et dans les Etats malais.

Elle est décrite sous les noms de « *fièvre des tsutsugamushis* », « *fièvre des Kedanis* », « *fièvre des Akamushis* ».

Symptomatologie

Nous serons bref sur un tableau clinique qui diffère peu de celui des affections précédemment étudiées.

L'affection succède en général à une piqûre qui se traduit sur la peau par une zone de nécrose, suivie d'engorgement ganglionnaire. Chaque homme ne présente qu'une de ces taches d'inoculation. Ces piqûres d'autre part ne provoquent pas toujours la maladie (Kitashima).

Cette maladie débute par un frisson soudain et l'ascension de la température qui monte à 40 degrés, reste en plateau pendant deux semaines environ et redescend en lysis.

Au sixième jour environ apparaît une éruption cutanée, qui n'épargne pas la face, et atteint son maximum au cours de la deuxième semaine.

Les signes généraux sont très prononcés et on dénote du typhos; dans certains cas, au contraire, il y a de l'agitation et du délire.

Durée, Mortalité

La durée de la maladie ne dépasse pas, en général, une vingtaine de jours.

La mortalité en est élevée, pouvant atteindre 20, 40 et même 60 %. Par contre, la forme de Sumatra est très rarement mortelle.

Etiologie de l'affection

La maladie est une maladie d'été, son apparition concorde avec celle des rougets (*akamushi*) et l'arrivée des paysans dans les zones infectées.

Elle frappe tous les âges, surtout entre 11 et 30 ans; elle atteint les deux sexes.

Dans les Etats malais, la maladie concorde avec le nombre des rats porteurs de *Trombidium*,

La réaction de Weil-Félix

La réaction de Weil-Félix a toujours été trouvée négative.

Les Inoculations expérimentales

Les expériences de Kitashima et de Miyajima ont montré la possibilité d'infecter le singe par inoculation sous-cutanée de sang de malade.

Le sang du singe est lui-même devenu virulent.

Le cobaye ne réagit pas aux inoculations, mais le virus se conserve dans leur organisme; en effet, une émulsion de rate de cobaye infecté reproduit, par injection chez le singe, la maladie expérimentale.

Le virus inoculé au campagnol, enfin, semble se manifester de façon identique et s'y conserver pendant au moins deux générations.

Les Immunités croisées

Il n'y a pas d'immunité croisée entre la fièvre fluviale du Japon et le typhus exanthématique épidémique, ainsi qu'il ressort des expériences d'Ashburn et Craig.

Il n'y a pas d'immunité croisée entre la fièvre fluviale du Japon et la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (Anderson et Goldberger).

Le Virus

Le piroplasme trouvé par Nagayo en 1917 et décelé dans le sang, la rate, les ganglions du sujet, ne fut pas retrouvé par Kitashima ni chez l'homme ni chez le campagnol, ni chez l'acarien vecteur.

Hayashi découvrit aussi des corpuscules trouvés dans les gan-

glions, la rate, le sang des malades, qu'il rapproche de *Bartonella Bacilliformis* agent de la fièvre d'Oroya et surtout de *Theileria Parva*; il l'appelle *Theileria Tsutsugamushi*. Il notait cependant que le sang était virulent dans la fièvre fluviale tandis qu'il ne l'était pas dans la theilériose. Cet agent ne fut pas retrouvé.

Enfin, Nagayo, en 1930, montra la possibilité de mettre en évidence le virus de l'affection en inoculant des produits virulants dans la chambre antérieure de l'œil du lapin. Il observa alors des microorganismes dans l'iris, le corps ciliaire et surtout dans la membrane de Descemet; ce sont des germes à forme de cocci ou de courts bacilles, ordinairement des diplobacilles ne prenant pas le Gram. L'auteur en fait l'agent de la maladie et les appelle *Rickettsia Orientalis*.

Rien n'est encore prouvé d'une façon formelle à ce sujet et le virus de la fièvre fluviale peut être considéré comme inconnu.

L'Agent Vecteur

Pour Nagayo, dès, 1917, c'est une larve d'un acarien voisin du rouget d'Europe dont il découvrit la forme nymphale et adulte : *Leptotrombidium*.

Cet acarien nommé *Akamushi* (mite rouge) ou *Kedani* (mite velue) peut attaquer l'homme, le singe, le chien, les rongeurs, et se nourrit sur les végétaux. (Miyajima et Okumura). La transmission de la fièvre fluviale à l'animal à l'aide de ces larves est positive.

Fletcher, Lesslar et Lewphwaite, dans les états malais, incriminent également des *Trombidium* rencontrés plus spécialement sur le rat : *Trombidium Deliensis*.

Kitashima remarquait d'ailleurs que l'apparition de la maladie concordait avec celle de ces acariens et l'arrivée des paysans sur les rives des grands fleuves, foyers infestés de ces rougets.

Ces rougets, pour Kawamura, sont susceptibles de s'atta-

quer à tous les mammifères, ainsi qu'aux oiseaux (poules d'eau et aigles exceptés).

L'infection expérimentale de singes à l'aide de ces larves se traduit par une maladie expérimentale typique.

Ces rougets enfin seraient en même temps des réservoirs de virus : Miyajima et Okumura purent infecter des singes à l'aide de larves nouvellement écloses.

Réservoirs de virus

Le rôle du campagnol *Microtus Montebellioi* fut soupçonné par Miyajima, qui remarqua en 1917 que la larve incriminée était très souvent fixée autour des yeux de cet animal.

Fletcher, Lesslar et Lewthwaite signalaient en 1928 le rôle possible du rat noir (*Mus Rattus Griseiventer*) comme réservoirs de virus dans les états malais.

Traitement

Il reste encore symptomatique.

Un certain nombre d'affections, moins bien étudiées que celles qui viennent de nous retenir, peuvent, semble-t-il, être rattachées à ce groupe de fièvres dont les tiques ou leurs larves sont les agents de transmission.

Le *Pseudo-Typhus tropical* observé à Sumatra pour la première fois par Schüffner en 1908, puis par Walch et Keukenschryver en 1924, dont les malades portent l'escarre noire, transmis par la larve du *Trombidium Deliensis*,

Le *Pseudo-Typhus* de Malaisie qui frappe plus spécialement les gardiens de troupeaux et les ouvriers agricoles;

La *fièvre exanthématique de Lourenco-Marquez*, survenant à la suite de piqûre par tique;

Le *Pseudo-Typhus de Dehli*, décrit par Schüffner en 1915, puis en 1923, qui serait dû à une larve de *Trombidium*;

Les cas signalés par Lindberg en 1931, dans l'Inde britan-

nique; par Pijper et Dan (1930) dans le Sud-Afrique; par Spencer en 1926; par Sant'Anna et Nuttal, où la tique est toujours relevée ou fortement soupçonnée, où la présence de l'escarre, très fréquente, est bientôt suivie d'une période fébrile avec exanthème.

Tous ces cas épars semblent bien pouvoir entrer avec quelque raison dans le groupe des fièvres exanthématiques causées par les tiques.

CHAPITRE IV

RESSEMBLANCES DE CES MALADIES ENTRE ELLES

Toutes ces fièvres ainsi qu'on a pu s'en rendre compte offrent des analogies indéniables. N'y a-t-il là qu'une ressemblance de première vue, ou avons-nous affaire au contraire à de simples variétés un peu spéciales d'une même entité morbide ?

Le problème serait facilement résolu si l'on connaissait le virus de ces diverses affections. Mais il a toujours échappé jusqu'à maintenant aux investigations les plus patientes.

Sans doute, nous relevons bien dans presque toutes ces fièvres la mention d'une *Rickettsia*, mais il nous paraîtrait hasardeux d'établir sur la seule coïncidence d'un germe dont la spécificité n'est pas démontrée.

Il est bien plus prudent de reconnaître en principe, au contraire, que leur virus nous est inconnu et de considérer tour à tour la symptomatologie de ces maladies, leur comportement sérologique et leur comportement expérimental.

Le tableau clinique

Il est manifeste tout d'abord que les tableaux cliniques de ces diverses affections semblent calqués les uns sur les autres :

Qu'on ait affaire au typhus exanthématique épidémique, aux typhus murins, aux fièvres à tiques, c'est toujours le même syndrome fébrile s'inscrivant dans une courbe thermique très régulière, évoluant en une quinzaine ou une vingtaine de jours, accompagné à partir du quatrième ou cinquième jour d'une éruption maculo-papuleuse à tendance hémorragique, d'ailleurs faible, et de signes généraux et de tufhos plus ou moins marqués sans lésion organique caractéristique.

Nous ferons remarquer surtout deux faits qui nous semblent des plus frappants :

Il est difficile, d'une part, pour ne pas dire impossible, de trouver une différence clinique quelconque entre le tableau de la fièvre toulonnaise et celui du typhus mexicain; ces deux affections sont parfaitement superposables : à côté de l'identité de leur courbe fébrile et de leurs phénomènes généraux, nous retrouvons le même caractère dans l'éruption qui envahit tout le corps et, d'une façon très remarquable, la paume des mains et la plante des pieds. Nous verrons plus loin que cette identité clinique trouve son pendant dans une identité expérimentale indiscutable.

D'autre part, il n'y a pas non plus de distinction possible entre la symptomatologie de la fièvre exanthématique toulonnaise et de la fièvre boutonneuse de Tunisie : Sans doute, dans la fièvre boutonneuse, on note la présence de la tache noire de Piéri, mais, tout d'abord, cette tache fut retrouvée par Plazy chez deux marins (appartenant, il est vrai, au personnel en service à terre); et si l'on objecte que ces deux marins, qui présentaient absolument par ailleurs le tableau clinique de la fièvre toulonnaise, furent atteints de fièvre boutonneuse, il reste à savoir si l'escarre a vraiment l'importance d'un épisode évolutif dans l'affection, comme on a voulu très longtemps la considérer. Les observations sont multiples, en effet, où cette tache noire ne fut pas retrouvée dans des cas authentiquement « boutonneux », et les auteurs tunisiens notamment furent quelque temps sans l'observer. On a signalé, par contre, des cas fréquents où l'escarre typique, et bien due à

une tique, ne fut pas suivie de la maladie fébrile avec exanthème. L'escarre ne nous semble donc pas un élément symptomatique de la fièvre boutonneuse, mais plutôt, selon l'opinion de Ponthieu, un témoin de la piqure de l'acarien. Celui-ci ne produit d'ailleurs une escarre que lorsque son rostre est resté sous la peau (Cotte). (Pour Combiesco, il est vrai, elle serait bien due au contraire au virus de l'affection.)

Il paraît donc beaucoup plus simple de ne voir dans cette tache noire que la preuve d'un agent spécial de transmission et non celle d'une distinction à faire entre les virus. D'ailleurs, la fièvre pourprée due à une tique ne présente pas la tache noire.

Comportement sérologique

Si nous nous plaçons au point de vue sérologique et considérons la réaction de Weil-Félix, nous la trouvons positive dans le typhus à poux, positive dans les typhus murins, positive dans la fièvre boutonneuse, positive dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. La fièvre fluviale du Japon reste présentement la seule de ces fièvres (du moins de celles que nous connaissons bien), où la réaction de W.-F. soit négative.

Faut-il la placer pour cela dans un groupe à part ? Il ne semble pas qu'on doive se montrer aussi absolu quand on songe que la positivité de la réaction dans la fièvre pourprée et dans la fièvre boutonneuse n'est pas de connaissance si ancienne (1929-1932) et que la question en ce qui concerne la fièvre fluviale du Japon ne peut pas être considérée comme tout à fait tranchée.

De plus, si nous considérons le rythme d'agglutination dans ces affections, nous remarquons qu'il se fait toujours de la même façon (typhus épidémique mis à part). Les observations de Plazy, en effet, en ce qui concerne la fièvre toulonnaise coïncident parfaitement avec celles de Maxcy dans la maladie

de Brill, de Pecori en Italie, de Fletcher et Lesslar en Malaisie, et surtout celles de Durand dans la fièvre boutonneuse.

Cette réaction, qui peut n'être pas toujours positive au cours de la première semaine de la maladie (Perrin, dans le Tabardillo, l'a constatée cependant au sixième jour), le devient en général « au début de l'apyrexie, ou plutôt à l'extrême fin de la période fébrile ». La durée du pouvoir agglutinatif varie de un à trois mois environ en général.

Sans doute, écrit Plazy, « cette réaction n'est pas spécifique, « mais elle existe et les conditions dans les quelles elle apparaît lui donnent une valeur indéniable. » Le fait de la rencontrer positive dans des fièvres dont nous observons déjà l'analogie à plus d'un titre, est un argument de grand poids en faveur de leur rapprochement.

Comportement expérimental

L'inoculation au *singe* ne nous retiendra pas longtemps. Elle est suivie, dans tous les cas, d'une maladie fébrile, transmissible en série et immunisant cet animal contre une inoculation ultérieure.

L'inoculation au *cobaye* est plus importante à considérer; sauf dans le cas du typhus épidémique et de la fièvre fluviale, cette inoculation est suivie également d'une affection fébrile transmissible en série. Mais, en outre, le cobaye présente une lésion tout à fait spéciale sur laquelle nous voulons insister un peu :

Cette lésion, que Neill puis Mooser découvrirent les premiers dans le typhus mexicain, consiste en un périorchite caractéristique avec tuméfaction du scrotum et lésion de la tunique vaginale.

Dans le typhus bénin toulonnais, que nous avons vu si comparable cliniquement au typhus mexicain, Marcandier et Pirot réussirent à retrouver en 1932 cette lésion, en inoculant au cobaye de l'émulsion cérébrale de rats blancs infectés.

Maxcy, pour la maladie de Brill; Anigstein, pour le typhus tropical de Malaisie, firent des constatations analogues.

Reimann la signala également dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Nous avons, il est vrai, fait plus haut des réserves à ce sujet.

Dans la fièvre boutonneuse, enfin, on vient de retrouver cette lésion qui paraissait jusqu'ici être l'apanage des typhus murins (Plazy, Germain).

Nous serons brefs en ce qui concerne l'inoculation expérimentale au *rat*. Nous avons vu, en effet, l'action très nette provoquée par le virus des typhus bénins sur cet animal. Mais nous signalerons un fait important qui vient d'être mis en lumière : le virus de la fièvre boutonneuse détermine chez le rat blanc, « animal réactif des typhus bénins », selon l'expression de Nicolle, une affection apparente tout à fait analogue à celle que détermine l'inoculation du virus toulonnais.

LES RELATIONS ENTRE CES MALADIES

Toutes ces maladies, on peut le voir, ne sont pas exactement superposables; cependant, après l'exposé de leurs grandes similitudes cliniques, sérologiques et expérimentales, elle nous paraissent bien devoir être considérées comme faisant partie de la même famille.

C'est pourquoi, reprenant le sujet d'une autre façon, nous allons essayer d'établir le bilan de cette étude en montrant les liens étroits qui unissent l'une à l'autre ces différentes affections.

A côté du typhus exanthématique épidémique, typhus historique de Nicolle, nous avons le groupe des typhus murins, groupe dont l'unité nous paraît désormais hors conteste; la maladie de Brill et la fièvre exanthématique toulonnaise sont bien la même affection; et cette fièvre toulonnaise présente avec le typhus mexicain, nous l'avons vu, la plus grande analogie. De plus, les expériences d'immunité réalisées tant en clinique qu'au laboratoire confirment absolument leur parenté avec le typhus exanthématique épidémique.

A côté de ces typhus murins, il y aurait le groupe constitué par la fièvre boutonneuse, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, la fièvre fluviale du Japon.

Mais, nous l'avons déjà dit et nous y revenons, il ne paraît pas y avoir entre la fièvre boutonneuse et la fièvre exanthématique toulonnaise toutes les différences qu'on veut bien y voir. Au point de vue clinique (si l'escarre a bien la signifi-

cation que nous lui donnons), il n'y a pas de distinction possible. Dans les deux affections, d'autre part, la réaction de Weil-Félix se montre positive, et suivant le même rythme. Enfin, les deux virus déterminent chez le rat blanc et chez le cobaye des lésions identiques.

Le seul obstacle qu'on puisse trouver au rapprochement de ces deux fièvres est le résultat, toujours trouvé négatif jusqu'à maintenant, de l'immunité croisée. Faut-il élever au nom de ce seul élément de distinction, élément négatif, une barrière entre les typhus murins et les fièvres boutonneuses ou similaires ? L'objection est, en effet, une objection de valeur et on doit compter avec elle. Mais il est possible tout d'abord que d'ici peu, à la faveur de conditions expérimentales nouvelles, cet obstacle tombe de lui-même. Ne peut-on penser, d'autre part, que cette différence dans les expériences d'immunité croisée pourrait être due à une modification plus profonde du virus originel ?

Sans oser et sans vouloir affirmer d'une façon absolue notre hypothèse de l'identité des virus, nous la croyons cependant légitimée par plus d'un argument et solidement appuyée sur un grand nombre de faits précis.

En ce qui concerne les autres fièvres, sont-elles aussi distinctes qu'on le pense généralement des typhus murins et la présence de l'œdème testiculaire dans la fièvre pourprée notamment (s'il existe vraiment) n'est-elle pas un fait troublant permettant de croire à une certaine parenté ?

*
* *

Il paraît bien ainsi que nous ayons tous les chaînons d'une chaîne qui partirait de la fièvre fluviale du Japon, passerait successivement par la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, la fièvre boutonneuse, le typhus tropical, les typhus endémiques bénins et enfin le typhus mexicain pour aboutir au typhus historique épidémique.

D'ailleurs, n'avons-nous pas pour ainsi dire des formes de passage ou de transition entre ces différentes affections ?

Nous avons déjà mentionné ailleurs le typhus guatémaltèque. Raynal, en janvier 1932, rapporte un certain nombre de cas dûs manifestement à une infection par des poux et qui furent pourtant reconnus par le laboratoire pour du vrai typhus mexicain.

Monteiro, au contraire, signale à Sao-Paulo (février 1934) l'apparition de cas nombreux de typhus exanthématique, à mortalité de 100 %, à Weil-Félix irrégulier, ne déterminant pas de lésion scrotale chez le cobaye et qui ne seraient pas dus au pou.

Maxcy, en 1927, observait dans les états du sud-est des Etats-Unis des cas de typhus endémique bénin, ne donnant pas de maladie apparente au rat blanc et dont Mooser et Dummer voient le virus survivre et se multiplier chez les poux.

Vielle et Souhard (15 avril et 14 octobre 1931) remarquent un cas de typhus exanthématique à Saïgon présentant la symptomatologie de la maladie de Marseille, ou plutôt de la fièvre fluviale du Japon. Ils notent la présence d'un petit ulcère avec bubon.

Rappelons enfin que Plazy, en décembre 1928, signalait un cas de fièvre exanthématique toulonnaise qui réalisait cliniquement le « chaînon reliant le typhus endémique bénin au typhus exanthématique vrai ».

*
* *

Enfin, et c'est un fait notable, tous les pays où l'on observe des foyers de fièvres exanthématiques, ont été peu ou prou frappées par des épidémies de typhus épidémique, et bien souvent les deux affections coexistent :

Bornons-nous à en donner quelques exemples :

Il est à l'heure actuelle à peu près prouvé qu'il y a au Mexique les deux virus (R. Jorge). Il en serait de même à Sumatra et en Indochine.

Nous savons que le typhus exanthématique a sévi à plusieurs reprises à Marseille ou dans sa banlieue; Boinet en signale en juin 1926, quatre petites épidémies, et Carrieu et Chaptal, en décembre 1928, observent à la fois un cas de fièvre exanthématique et un cas de typhus vrai.

Le typhus exanthématique a sévi récemment en Algérie (Raynaud, 1923 et 1927), à Naples (Ciaccia, 1926), à Paris (Netter, 1893, 1917, 1920, et Legry, Courcoux et Lermoyez, 1920) et à Toulon, comme nous l'avons exposé il paraît bien y avoir une relation étroite entre les cas de typhus bénin et l'arrivée de navires provenant de zones infectées par le typhus épidémique.

L'UNICITE DE LEUR VIRUS

Les grandes analogies cliniques, sérologiques et expérimentales entre ces fièvres, la difficulté de trouver entre elles un caractère net de différenciation, la coïncidence fréquente dans les pays que frappe le typhus épidémique, d'une forme de typhus endémique, nous permettent, semble-t-il, de soutenir avec quelque raison l'hypothèse de l'identité de leur virus originel.

Ce virus originel a donné naissance sous des influences que nous ignorons, à des virus proches parents qui ont acquis, selon leur animal « réservoir » ou leurs agents de transmission, une individualité plus ou moins accusée.

En un mot, le virus de ces fièvres est un virus initialement identique qui a subi une « mutation ».

L'idée de cette mutation d'un virus n'est pas nouvelle : Plazy l'énonçait à propos de la fièvre toulonnaise en 1928 et nous savons que Netter, en 1925, avait déjà comparé le typhus bénin à la variole « alastrim », variole atténuée due au virus, modifié, de la variole grave. Elle fut depuis souvent reprise.

LE VIRUS ORIGINEL

A l'origine, nous l'avons dit, le virus de toutes ces fièvres exanthématiques était « un ».

La nature exacte de ce virus originel, nous l'ignorons; mais tout nous permet de croire qu'il avait pour hôte un rongeur, le rat ou d'autres, et pour agent de transmission un ectoparasite de ce rongeur.

Si nous considérons, en effet, le comportement du rat vis-à-vis des virus actuels, il est remarquable que ce rat y paraît adapté depuis longtemps : le virus du typhus épidémique ne détermine chez lui qu'une infection inapparente et les virus des typhus endémiques, à peine une légère réaction fébrile de courte durée.

Le pou, au contraire, paraît bien moins parfaitement adapté. Le virus de la fièvre boutonneuse, malgré des expériences nombreuses, n'a pu lui être transmis et le virus du typhus épidémique, par contre, provoque sa mort.

*
**

Un autre fait nous a frappé :

En dehors des guerres, des famines ou des causes forfuites de surpeuplement, le typhus épidémique frappe presque uniquement les points de pénétration d'un pays, les ports, les frontières ou les villes à population dense.

Si nous considérons au contraire la répartition géographique des autres fièvres, nous les voyons bien sévir avec prédilection

dans les mêmes endroits (le pourtour méditerranéen en est un exemple remarquable), mais elles existent aussi dans des régions peu exposées à la pénétration massive de gens du dehors ou dans des contrées modérément peuplées. On objectera que l'arrivée d'un seul sujet malade peut suffire à déterminer l'infection dans un pays, mais l'homme n'étant atteint de ces fièvres exanthématiques qu'accidentellement, il est malaisé de croire que ces affections partout retrouvées sont dues à une extension d'origine humaine.

Etant donnée la connaissance de l'infection naturelle fréquente du rat et de l'habitat mondial de ce rongeur, il paraît beaucoup plus simple de penser que c'est à lui que nous devons la dissémination du virus primitif sur tous les points du globe.

*
* *

Une fois ce virus porté sous toutes les latitudes, il a eu à s'adapter à des hôtes de transmission variés et, subissant dans l'organisme de ces vecteurs des modifications de caractères, il a pris, selon les cas, une individualité plus ou moins accusée et a donné des maladies cliniquement superposables ou n'ayant que des différences de nuances, mais différenciables par le laboratoire.

Il est manifeste, pour ne prendre qu'un exemple qui nous paraît démonstratif, que la fièvre des Montagnes Rocheuses de l'Etat d'Idaho et celle de l'Etat de Montana sont bien deux formes de la même maladie et dues à un même virus. Nous savons pourtant que la mortalité de ces deux fièvres est de 7 % dans un de ces Etats et de 70 % dans l'autre. Or, la tique qui transmet ces affections est la tique *Dermacentor Variabilis* dans l'Etat d'Idaho, et la tique *Dermacentor Andersoni* dans l'Etat de Montana.

Le même virus, ainsi que le montre cet exemple, peut donc se présenter sous des formes très différentes, à la même époque et dans des pays très voisins. A plus forte raison, à travers le temps, et en des points du globe éloignés les uns des autres, ce virus peut-il donner des affections parfois dissemblables ?

CONCLUSIONS

Nous avons voulu montrer par cette étude que toutes ces fièvres font partie d'un vaste groupe nosologique et qu'elles nous paraissent unies par des liens d'étroite parenté.

Nous avons voulu faire particulièrement ressortir que d'une part, la fièvre exanthématique toulonnaise et le typhus mexicain sont cliniquement superposables et bien dus au virus du typhus épidémique; et que, d'autre part, on ne peut élever, contre le rapprochement de la fièvre exanthématique toulonnaise et de la fièvre boutonneuse, qu'une seule objection, objection de valeur, il est vrai, en regard de très nombreuses et frappantes analogies.

Toutes ces fièvres nous paraissent dues à des virus frères descendant d'un même virus originel. Ce virus originel a subi une « mutation » à travers les âges et les divers hôtes vecteurs qui l'ont abrité lui ont donné une individualité plus ou moins accusée.

Le point important à connaître est le suivant :

Ces virus sont-ils définitivement « fixés » dans leur forme actuelle ou sont-ils encore capables de mutation ?

Ces virus sont-ils définitivement fixés ? On pourrait le croire étant donné les résultats toujours négatifs des expériences ayant pour objet de faire passer par le pou le virus de la fièvre boutonneuse.

Si cette hypothèse est admise, toutes les discussions sur les fièvres exanthématiques deviennent de ce fait dénuées d'in-

térêt pratique. Il est bien évident que ces virus tels qu'ils se présentent ne font courir à l'homme, pour la plupart, qu'un danger relativement faible; nous savons, en effet, que les animaux réservoirs de ces virus sont atteints tout au plus d'une fièvre légère et de courte durée; leurs ectoparasites ne sont aucunement contraints, comme dans la peste, qui tue ou infecte gravement ces animaux, à quitter leur hôte naturel pour aller se jeter sur un autre organisme, en l'espèce l'homme.

Mais si l'on admet au contraire que ces virus sont susceptibles de se modifier encore, on peut à bon droit redouter de leur voir acquérir sous des influences spéciales, des caractères de contagiosité et de malignité extrêmes et être à l'origine de véritables désastres dans une époque à venir.

Il est difficile, et il serait présomptueux de notre part, de répondre à cette question.

Il nous semble cependant que, devant une éventualité aussi grave, il convienne de penser au pire. On doit donc s'entourer de toutes les précautions possibles et poursuivre avec soin les recherches, car la preuve de la fixation complète de ces virus est loin d'être faite, et peut-être verra-t-on par adaptation à l'homme d'êtres infiniment petits, plus ou moins inoffensifs, se réaliser la vue prophétique de Charles Nicolle : « Il y aura des maladies nouvelles. »

VU : BON A IMPRIMER :

Le Président,
SABRAZÈS.

VU : *Le Doyen :*
C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 5 décembre 1932.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON et GOLDBERGER. — The relation of so-called Brill's disease to typhus-fever. *Publ. Health Rep., U. S. Pub. Health Serv.*, 2 février 1912.
2. — The Expérimental proof of the identity of Brill's disease and typhus-fever. *New-York Med. Journ.*, 1912.
3. ANIGSTFIN. — Studies on Tropical Typhus in British Malaya. *Malayan Med. Journ.*, t. V, juin 1930.
4. AUDIBERT et BATTAGLINI. — Fièvre exanthématique à début blépharo-conjonctival. *Com. Méd. des B. du Rhône*, Mars. Med., 14 novembre 1930.
5. AUDIBERT et MURAT. — Fièvre exanthématique grave avec myoclonie et mort. *Com. Méd. des B.-du-Rhône*, 13 décembre 1929.
6. BABLET et MESNARD. — Syndrôme rabiforme dans un cas de typhus exanthématique chez l'annamite. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 13 avril 1927.
7. BABLET, MESNARD et POLIDORI. — Premiers résultats d'une enquête sur le typhus exanthématique au Tonkin. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 10 novembre 1926.
8. BALLNER et FINGER. — Réaction de Weil-Félix avec l'urine des exanthématiques. *Wien. Klin. Woch.*, p. 966-967, 19 juillet 1917.
9. BANERJEE. — *Ind. Med. Gaz.*, octobre 1921.
10. — *Ind. Med. Gaz.*, février 1925.
11. — Typhus-fever in Kumaon. *Ind. Med. Gaz.*, mai 1927.
12. — Typhus case in Allahabad. *Ind. Med. Gaz.*, août 1927.

13. W. BARYKIN, ZACHAROFF, KOMPANEETZ et O. BARYKIN. — Untersuchungen über das Fleckfieber; Das Fleckfieber bei Kleiderlausen. *Zentralblatt f. Bakt.*, 1929.
14. BECKER. — Investigations on Rocky Mountains Spotted Fever in Colorado. *Journ. of Inf. Dis.*, t. XXXIX, juillet 1926.
15. BENHAMOU, LEMAIRE et CHAMPEIL. — Typhus exanthématique et hyperazotémie. *Rev. d'Hyg.*, janvier 1924.
16. BEROS et BALOZET. — Fièvre exanthématique d'été au Maroc. *Bull. de la Société de Pathol. Exotique*, 9 octobre 1929.
17. BIFULCO. — Sulla durata della reazione di Weil-Félix negli infermi guariti di dermatifo. *Medicina Pratica*, Ann. VII, fasc. II, Naples, 1922.
18. BIGNAMI. — Sull Eritema essudativo grave. *Rivista Ospedaliera*, janvier 1911.
19. BLANC et CAMINOPETROS. — La fièvre boutonneuse (fièvre exanthématique de Marseille) en Grèce; expériences de transmission par la tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*). *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 14 avril 1931.
20. — Nouvelles recherches expérimentales sur la fièvre boutonneuse (Fièvre exanthématique). *Bull. Acad. de Médecine*, 2 juin 1931.
21. — Le virus de la fièvre boutonneuse (fièvre exanthématique), provenant du sang des malades ou de l'organisme de la tique est filtrable. *Bulletin de l'Académie des Sciences*, 8 juin 1931.
22. — Le virus de la fièvre boutonneuse est héréditaire chez la tique « *Rhipicephalus sanguineus* ». *C. R. Acad. des Sciences*, 22 juin 1931.
23. — Recherches expérimentales sur la sensibilité au virus de la fièvre exanthématique des animaux domestiques porteurs de *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Académie des Sciences*, 27 juillet 1931.
24. — De la sensibilité du spermophile (*Citillus citillus*) au virus de la fièvre boutonneuse. *C. R. Acad. des Sciences*, 24 août 1931.

25. — L'immunité dans la fièvre boutonneuse, la non-virulence du sang des anciens malades et l'absence de pouvoir préventif de leur sérum. *Société de Biologie*, 28 novembre 1931.
26. BLANCHARD et TOULLEC. — Les grands syndrômes en pathologie exotique. *Chez Douin*, 1931.
27. BOHEC. — A propos du typhus exanthématique. *La Presse Médicale*, 18 avril 1928.
28. BOINET. — Typhus exanthématique. *Soc. de Méd. et d'Hyg. Nav. et Col. de Marseille*, 9 juin 1927, in *Marseille Médical*, 25 juillet 1927.
29. BOINET, CARBONEL et SARRADON. — Fièvre exanthématique à forme nodulo-papulaire, observée dans la banlieue marseillaise. *Marseille Médical*, 22 mai 1930.
30. BOINET et PIÉRI. — Epidémies d'exanthème infectieux de nature indéterminée, observées sur le littoral méditerranéen. *Bull. de Méd.*, 4 octobre 1927, *Presse Méd.*, 5 novembre 1927.
31. — Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. *Mars. Méd.*, 25 novembre 1927.
32. — La fièvre exanthématique du littoral méditerranéen; étude clinique. *Journ. Méd. Franç.*, janvier 1929.
33. BOINET, PIÉRI et DUNAN. — Recherches nouvelles sur la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. *Bull. Ac. Méd.*, 9 octobre 1928; *Presse Méd.*, 31 octobre 1928; *Marseille Méd.*, 5 déc. 1928.
34. BONNIN. — *Revue coloniale de Médecine et de Chirurgie*, 15 septembre 1932.
35. BRAUN. — Das Wesen der Weil-Félixschen Reaktion auf Fleckfieber. *Berlin Klin. Woch.*, 8 juillet 1918.
36. BRAUN et SALOMON. — *Inst. Hyg. Univers. Francfort, Deutsche mediz. Woch.*, 17 janvier 1918.
37. BREINL. — Effect of concurrence on typhus and Rocky Mountains Spotted Fever infections in guinea-pigs. *Journ. Inf. Dis.*, Janvier 1928.
38. BRILL. — A study of seventeen cases of a disease clinically resembling typhoid fever but without the Widal reaction. 9 janvier et 16 janvier 1898. *J. of inf. dis.*

39. — Une maladie infectieuse aiguë d'origine inconnue. *Amer. Journ. of Med. Sc.*, avril 1910.
40. — Pathological and experimental data from a further study of an acute infectious disease of unknown origin. *Amer. Journ. of Med. Sc.*, t. CXLII, 1911.
41. — On the Identity of typhus-fever and Brill's disease. *Med. Rec. New-York*, LXXXI, p. 1037, 1912.
42. — And acute infectious endemic disease similar to perhaps modified form of typhus-fever. *Tr. Intern. Congr. Med.* 1913 (London 1914).
43. BRILL. — Typhus-fever or a new disease? *Brit. Méd. Journ.* London II, 1913.
44. — *Typhus Nelson Loose-Leaf Medicine*, t. I, 1920.
45. BROQUET. — Vaccination contre le typhus exanthématique dans la Chine du Nord. *Congrès de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
46. BRUMPT. — Le typhus exanthématique. In *Traité d'hygiène de L. Bernard* (1927).
47. — Au sujet d'un parasite (*Rickettsia Prowazeki*), des poux de l'homme considéré à tort comme l'agent causal du typhus exanthématique. *Bull. de la Soc. de Pathol. Exotique*, 13 mars 1918.
48. — Transmission de la fièvre exanthématique de Marseille par la tique méridionale du chien (*Rhipicephalus sanguineus*). *C. R. de l'Académie des Sciences*, 10 novembre 1930.
49. — Le typhus bénin ou maladie de Brill est une infection endémique des rats parisiens (*Mus norvegicus*). *Bull. de l'Académie de Médecine*, 8 mars 1932.
50. — Recherches expérimentales sur la fièvre boutonneuse; longévité du virus chez les rhipicephales; épreuve d'immunité croisée avec la fièvre tachetée des Montagnes Rocheuses. *Congrès de Marseille*, le 19-25 septembre 1932.
51. BURNET ET DURAND. — Place de la fièvre exanthématique (fièvre boutonneuse), dans le groupe des fièvres indéterminées. *Bull. de la Société de Pathologie Exotique*, t. XXII, 13 février 1929.

52. BURNET, DURAND ET OLMER. — Essais de transmission de la fièvre exanthématique par les poux. *C. R. Académie des Sciences*, 3 décembre 1928.
53. — La fièvre exanthématique de Marseille est absolument distincte du typhus exanthématique. *C. R. Acad. des Sciences*, 10 décembre 1928.
54. BURNET ET OLMER. — La maladie de Marseille est-elle du typhus exanthématique bénin ? *Bull. de la Soc. de Pathol. Exotique*, 14 décembre 1927.
55. — La maladie de Marseille est-elle la même maladie que la maladie de Brill (typhus bénin) et le typhus tropical ? *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, décembre 1927.
56. BURNET ET OLMER. — Transmission de la fièvre exanthématique de Marseille aux singes inférieurs. *C. R. Ac. des Sciences*, 27 août 1928.
57. CALMETTE. — Précis de Microbiologie.
58. CAMINOPETROS. — La fièvre boutonneuse en Grèce; recherches épidémiologiques et expérimentales. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
59. CANNAVO. — Notes cliniques et épidémiologiques sur la fièvre exanthématique méditerranéenne. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
60. CANTACUZENE. — Rôle du pou dans le typhus exanthématique et temps d'incubation de la maladie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XII, juillet 1919.
61. CARDUCCI. — Su una forma speciale di febbre eruttiva. *Rivista Ospedaliera*, 1920.
62. — Peculiar form of eruptive fever, two cases. *Riv. Méd.*, février 1927.
63. CARRIEU ET CHAPTAL. — Typhu exanthématique et typhus méditerranéen. *Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et Languedoc médit.*, décembre 1928.
64. CASTANEDA. — A study of the relationship of scrotal swelling and Rickettsia bodies to Mexican typhus fever. *Journ. Exp. Méd.*, t. LII, août 1930.
65. CESARI. — La febbre eruttiva forma speciale discripta del Prof. Carducci. *Ascoli Piceno*, 1921.

66. CHABAL. — Conjunctivite infectieuse de Parinaud et fièvre exanthématique méditerranéenne. *Bull. Soc. de Path. Exot.*, t. XXIV, 1931.
67. CIACCIA. — Alcune osservazione sui casi di Tifo esantematico verificatisi à Napoli dol febrai al maggio 1926. *Broch.* 73 p., Naples 1927.
68. CLAUDE ET COSTE. — Fièvre exanthématique. *Soc. Méd. des Hôpit.*, 30 janvier 1931.
69. — La fièvre exanthématique provoquée et son utilisation pour la pyrethérapie. *Soc. Méd. des Hôpit.*, 9 février 1931.
70. CLEARKIN. — *Kenya Medical Journal*, 1925.
71. CH. COMTE. — *Revue Moderne de Médecine et de Chirurgie* 1928, n° 12, p. 365.
72. CONNOR. — The identification of the organism of Rocky Mountain Spotted Fever in the blood. *Journ. Inf. Disease*, t. XXXV, décembre 1924.
73. CONNOR ET BRUCH. — Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 12 octobre 1910.
74. CONOR ET HAYAT. — Nouveaux faits concernant la fièvre boutonneuse de Tunisie. *Bull. de la Société de Pathol. Exot.*, 14 décembre 1910.
75. CONSEIL. — *Soc. des Sciences Médicales*, mai 1911. *Tunisie Médicale*, novembre 1911.
76. — Un cas de fièvre boutonneuse. *Revue Méd. des Sc. Tunis.*, mai 1928.
77. — La fièvre boutonneuse; son identité avec l'érythème infectieux ou fièvre exanthématique de la région marseillaise et la febbre eruttiva d'Italie. *Archiv. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, mars 1929. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 15 janvier 1929.
78. — A propos d'une dénomination : fièvre boutonneuse ou fièvre exanthématique. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, septembre 1930.
79. CORRIGAN. — No specific Wasserman and agglutinin réactions with sérums from patients with febrile diseases. *Journ. Inf. Dis.*, t. XLI, décembre 1927.

80. COUSIN. — Le typhus Exanthématique à Pertuis. *Annales d'Hygiène* 1925.
81. CRUICKSHANK. — Weil-Felix réaction. *J. Hyg.*, novembre 1927.
82. DECOURT et SALLARD. — Le sérum de convalescent dans le typhus exanthématique. *Soc. de Médecine et d'Hygiène tropicales*, 26 juin 1930.
83. DOPFER ET SACQUEPEE. — Précis de Bactériologie, chez Baillière, Paris 1927.
84. DUBIEF ET BRULH. — Contribution à l'étude anatomopathologique et bactériologique du typhus exanthématique. *Arch. de Médéc. Expérimentale*, 1894.
85. DUNAN. — Les manifestations de la fièvre exanthématique dans la région méditerranéenne. *Journal Médical Français*, janvier 1929.
86. DURAND. — La fièvre boutonneuse en Tunisie en 1930. *Tunisie Médicale*, décembre 1930.
87. — *Rhipicephalus sanguineus* et virus de la fièvre boutonneuse de Tunisie. *C. R. de l'Académie des Sciences*, 7 avril 1931.
88. — La réaction de Weil-Félix dans la fièvre boutonneuse. *C. R. Acad. des Sciences*, 8 février 1932.
89. — Le chien, réservoir de virus de la fièvre boutonneuse. *C. R. Acad. des Sciences*, 7 mars 1932.
90. — Essai de sérothérapie du typhus exanthématique par voie méningée. *C. R. Acad. des Sciences*, 17 mai 1932.
91. DURAND. — La sérothérapie curative du typhus. *C. R. Ac. des Sciences*, 15 juin 1932.
92. — Rôle du chien comme réservoir de virus de la fièvre boutonneuse. *Congrès de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
93. DURAND ET CONSEIL. — Transmission expérimentale de la fièvre boutonneuse par *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Ac. des Sc.*, 26 mai 1930.
94. DURAND ET LAIGRET. — Fièvre boutonneuse et fièvre de Marseillè; immunité croisée. *C. R. des Sciences*, 29 février 1932.

95. DYER, BADGER et RUMREICH. — Rocky Mountains Spotted Fever (Eastern type); transmission by the american dog tick (*Dermacentor variabilis*). *Pub. Health Rep.*, t. XLVI, juin 1931.
96. DYER, CEDER, RUMREICH, BADGER. — Typhus fever; the rat-flea *Xenopsylla cheopis*; expérimental transmission. *Pub. Health Rep.*, 7 août 1931.
97. DYER, RUMREICH et BADGER. — A virus of the typhus type derived from fleas collected from wild rats. *Publ. Health Rep.*, 13 février 1931.
98. EPSTEIN. — Zur theorie der Serologie des Fleckfieberblutes und zur Frage der Spezifität und ætiologischen Bedeutung der X Stame. *Centralbl. f. Bakter. I*, t. LXXXIII, p. 255, 1919.
99. ESCALONA. — Algunos datos sobre la etiologia del Tabardillo. *Bol. de Ciencias Med. Mexico*, II, 1911-1912.
100. EUZIERE, VIALLEFONT et BERT. — Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. Forme avec intensité des troubles nerveux. *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier et Languedoc médit.*, 26 juillet 1929.
101. FALCIONI. — Sezione pratica dal Policlinica, n° 13, 1920.
102. FEJGIN. — Etiology and pathogenesis of the typhus. *Progress de la clinica*, 34, juillet 1926, p. 48-50.
103. — Au sujet du sérum de Kuczynski et d'une variation de Proteus X 19, observée à partir de Rickettsia Prowazeki. *C. R. Soc. Polonaise de Biol.*, 19 mai-30 juin 1926.
104. FEJGIN ET SZWOJNICKA. — Sur une variation de Proteus X 19, isolée dans un cas de typhus exanthématique. *C. R. Soc. Polonaise de Biol.*, 19 mai-30 juin 1926.
105. FELIX. — Über die Züchtung der Spezifischen Proteus (X). Stamme bei Fleckfieber. *Munch. mediz. Woch.*, 25 septembre 1917.
106. FILIPELLA. — Ricerche su tre casi di febbre eruttiva. *Policlina sezione Pratica*, n° 9, 1923.
107. FLETCHNER. — *Far Eastern Assoc. Trop. Medicine*, t. II, 1921.

108. FLETCHNER ET FIELD. — *Bull. Inst. f. Méd. Res. Fed. Malay States*, 1927. The tsutsugamushi disease in the Federated Malay States.
109. FLETCHNER ET LESSLAR. — Tropical typhus. *Indian Méd. Gaz.*, t. LXI, mai-novembre 1926.
110. — Tropical typhus and Brill's disease. *Journ. of Trop. dis. and Hygièn.*, 15 novembre 1926.
111. — *Bull. Inst. Méd. Rest. Féd. Malay States*, n° 1, 1926.
112. FLETCHNER, LESSLAR ET LEWTHWAITE. — The actiology of the Tsutsugamshi disease and tropical typhus in the Federated Malay States. *Trans. A. Soc. Trop. Médic. Hygièn.*, t. XXII, août 1928.
113. FOURNIER ET ANDREOLI. — Notes sur quelques cas d'une infection avec exanthème de nature indéterminée, observée à Cannes. *Marseillè Médical*, 5 novembre 1927.
114. CAROL FOX. — A limited rat fleas survey in Savannah. *Pub. Health Rep.*, 13 mars 1931.
115. FRANCKE, BUCIUSCAN ET TOMA. — Recherches sur les modifications du sang et du liquide céphalo-rachidien dans le typhus exanthématique. *Soc. Roumaine de Biolog.* in C. R. de la Soc. de Biologie 1927, 28 juin.
116. FRAUDET. — La fièvre boutonneuse. *Thèse Bordeaux* 1911.
117. FRIEDBERGER ET Van der REIS. — Ueber ein besonderes Verhalten der Haut Fleckfieberkranken. *Munch. Mediz. Woch.*, 19 septembre 1919.
118. FRIEDMAN. — Brill's symptôm complex typhus-fever; Manchurian typhus. *Arch. of Int. Med.*, t. VIII, 1911.
119. GABBI. — La fièvre boutonneuse à Tripoli. *Malaria e malattia dei paesi caldi*, janvier-février 1913.
120. GASTRONOVO. — Clinical aspects of exanthematous pseudo-typhus. *Giorn. Ital. di mal. esot. e trop.*, 15 juillet-août 1928.
121. GASTRONOVO. — La fièvre exanthématique méditerranéenne à Naples et ses environs. *Congrès de Marseille*, 19-25 septembre 1932.

122. GAUD. — Note sur la fièvre boutonneuse au Maroc. *Congrès de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
123. GERARD. — Le typhus exanthématique. *Thèse Paris* 1919.
124. GERMAIN, MARCANDIER, PIROT ET PLAZY. — Identité du typhus exanthématique et de la fièvre exanthématique. *Bull. Acad. de Médec.*, 21 juillet 1931.
125. GHEORGHIU. — Possibilité d'infection par le liquide céphalo-rachidien dans le typhus exanthématique. *Arch. roumaines path. expér. et microbiologie*, t. III.
126. GOSH. — Typhus like fever (colonel Megaw's tick typhus). *Indian Med. Gazette*, novembre 1928.
127. W.-S. MAC GILLIVRAY. — Typhus like epidemics in Australia. Preliminary communications. *Méd. Journ. Australia*, 21 mai 1927.
128. E. GIRAUD COSTA. — Un cas d'asthénie cardiaque persistante consécutive à une fièvre exanthématique. *Comité méd. des Bouches-du-Rhône*, 14 novembre 1930.
129. GISMONDI. — Brill's disease. *Prat. Pédiatr.*, septembre 1927.
130. GODLEWSKI. — La fièvre exanthématique dans la région paraméditerranéenne. *Journal Méd. Français*, 1929.
131. GODLEWSKI. — *Marseille Médical*, 5 avril 1929.
132. GUAY, DORÉ, LE CHUTTON, DAMANY. — Sur 5 cas de typhus bénin exanthématique observés sur le croiseur « Strasbourg », revenant d'une campagne au Pôle Nord. *Bull. Soc. de Pathol. Exot.*, 8 mai 1929.
133. GULINO. — Sur quelques cas de fièvre exanthématique identifiables au typhus exanthématique bénin. *Rivista sanitaria siciliana*, 18^e ann., n^o 23, p. 1.627, 1^{er} décembre 1930.
134. HAUDUROY. — Quelques idées nouvelles sur l'étiologie du typhus exanthématique. *Paris Médical*, 31 octobre 1925.
135. — Etudes sur le typhus exanthématique. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, septembre 1927.
136. HAVENS. — The specificity of the Weil-Felix réaction in Brill's disease. *Journ. of Infect. Dis.*, t. XL, avril 1927.

137. HAYASHI. — Etiology of Tsutsugamushi disease. *Journ. of Paras.*, t. VII, p. 53.
138. HECKENROTH. . . De l'existence d'une pathologie méditerranéenne. *Journ. Méd. Franç.*, janvier 1929.
139. — La pathologie du bassin méditerranéen. *Congr. Marseille*, 19-25 septembre 1932.
140. HECKENROTH, GUILLINY et BOUET. — Quelques faits à propos d'un cas de maladie d'Olmer. Hypersensibilité des éléments éruptifs. *Congr. Marseille*, 19-25 septembre 1932.
141. HONE. — A serie of cases ressembling typhus-fever. *Méd. Journ. of Australia*, 1922.
142. — *Méd. Journ. of Australia*, 13 août 1927.
143. HOSHIZAKAI. — Expérimental studie on the virus of typhus fever. *Journ. Orient. médic.*, t. II, novembre 1929.
144. INGRAO. — *Rivista medica*, Turin, février 1927.
145. JANBON, HENDIET, M^{lle} LABRAQUE et BORDENAVE. — Deux cas montpelliérains de fièvre exanthématique du littoral. *Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, 26 juillet 1929.
146. JANOWSKI. — Le signe de la conjonctive dans le typhus exanthématique. *Wiener Mediz. Woch.*, t. LXXVI, n° 12, 20 mars 1925.
147. R. JORGE. — La fièvre exanthématique (fièvre escarro-nodulaire) et son apparition au Portugal. *Lisboa Médica*, t. VII, n° 8, mai 1930.
148. — A propos de la dénomination de la fièvre exanthématique (fièvre escarro-nodulaire). *Presse Med.*, 12 novembre 1930.
149. — Sur les fièvres exanthématiques et le typhus. *Congr. Marseille*, 19-25 septembre 1932.
150. JOYEUX ET PIERI. — Recherches sur l'hibernation du virus de la fièvre exanthématique méditerranéenne. *C. R. Ac. des Sciences*, 16 mars 1931.
151. — Le lapin peut constituer un réservoir de virus pour la fièvre boutonneuse (exanthématique). *C. R. Ac. Sciences*, 27 juin 1932.

152. — Les anniaux réservoirs du virus de la fièvre bouton-
neuse. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
153. KAWAMURA, HATTORI, YAMAGUSHI. — On the relation
between the bird and red mite, in special reference
to the prévention of Tsutsugamushi disease. *Tokyo
Méd. News*, février 1921.
154. KELLY. — Weil-Félix réaction in Rocky Mountains Spot-
ted Fever. *Journ. of Inf. disease*, t. XXXII,
mars 1923.
155. KEMP. — Endemic typhus fever; rat flea as a possible
vector. *Journ. American méd. Assoc.*, t. XCVII,
septembre 1931.
156. KERLEE ET SPENCER. — Rocky Mountain Spotted Fever.
A preliminary report on the Weil-Félix réaction.
Publ. Health Rep., t. XLIV, n° 4.
157. KING. — The viability of Rocky Mountains Spotted fever
in glycerol. *Journ. of Inf. Dis.*, t. XLIV, mai 1929.
158. — Viability of Rocky Mountains Spotted fever when
frozen. *Journ. Inf. Diseases*, t. XLVI, avril 1930.
159. KITASHIMA ET MIYAJIMA. — Studien uber die Tsutsuga-
mushi Krankheit. *Kitasato Arch. of Exper. Medic.*,
t. II, juillet-décembre 1918.
160. KRAUS, AVILES et CASTILLO. — Ueber die Weil-Félix Reak-
tion mit Proteus X 19 bei Gesunden bei Fallen mit
Stiller Feiung und bei atypischen Fallen. *Zeischr. f.
Immunitoëtschf.*, t. LXX, 10 avril 1931.
161. KUCZYNSKI. — *Wirchow's Archiv. für Pathol. Anato. u.
Physiol. u. f. Klin. med.*, t. CCLXXII, III, p. 355-
423.
162. LABERNADIE. — Syndrôme exanthématique au cours d'une
épidémie de dengue. *Soc. de Pathol. Exot.*, 13 jan-
vier 1932.
163. LAYANI. — La fièvre boutonneuse. *Gazet. Médic. de Fran-
ce*, 15 juin 1932.
164. LEBAILLY. — Essais de vaccination du cobaye contre le
typhus exanthématique. *Archives de l'Inst. Pasteur
de Tunis*, Septembre 1928.

165. LE CHUITON. — Essais de reproduction du typhus par action d'un bactériophage sur « B. Proteus » de plusieurs origines. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XX, fasc. 4, mars 1932.
166. LE DANTEC. — Précis de Pathologie Exotique.
167. LEGRY, COURCOUX et LERMOYEZ. — Note clinique sur quelques cas bénins de typhus exanthématique observés à Paris. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 avril 1920.
168. LEMAIRE. — Petite épidémie algérienne de la maladie de Conor et Bruch, papulo-érythème polymorphe infectieux saisonnier à papules rutilantes. *Pres. Médic.*, 31 décembre 1930.
169. — La maladie de Conor et Bruch. *Soc. de Méd. et Hyg. Trop.*, 26 novembre 1931.
170. — Doit-on conserver l'appellation de « fièvre exanthématique » ? *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
171. LÉPINE. — Sur la présence dans l'encéphale des rats capturés à Athènes d'un virus revêtant les caractères expérimentaux du typhus exanthématique (virus mexicain). *C. R. Ac. des Scienc.*, 25 janvier 1932.
172. — Présence du virus du typhus exanthématique dans l'encéphale des rats capturés à Beyrouth. *C. R. Soc. de Biol.*, 9 avril 1932.
173. — Existence en Grèce d'une forme endémique du typhus exanthématique. Rôle du rat et des puces comme réservoirs et vecteurs de cette affection. *Bull. Ac. de Méd.*, 12 avril 1932.
174. — Essais d'immunité croisée des cobayes inoculés avec diverses souches de typhus exanthématique d'origine épidémique, endémique et murine. *C. R. Soc. de Biol.*, 23 avril 1932.
175. — Sur la conservation du typhus exanthématique chez le rat et la souris. *C. R. Soc. de Biol.*, 11 juin 1932.
176. — Sensibilité du *Spermophile* au typhus exanthématique. *C. R. Ac. des Sc.*, 11 juillet 1932.
177. — Sur l'origine murine du typhus exanthématique en-

- démique et bénin des pays méditerranéens. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
178. LÉPINE et CAMINOPETROS. — Action sur le virus exanthématique des rats d'Athènes du sérum des malades guéris du typhus exanthématique et de la fièvre bou-tonneuse. *C. R. Ac. des Sciences*, 11 avril 1932.
179. LÉPINE, CAMINOPETROS et PANGALOS. — Présence du virus du typhus exanthématique chez les puces des rats d'Athènes et du Pirée. *C. R. Soc. Biol.*, 5 mars 1932.
180. LEWTHWAITE. — Clinical and Epidemiological observations on Tropical Typhus Federated Malay States. *Bull. from the Inst. for Med. Res.*, 1930.
181. LINDBERG. — Un cas de fièvre exanthématique observé dans l'Inde britannique. *Soc. de Méd. et d'Hyg. Trop.*, 19 mars 1931.
182. LUPU et PETRESCO. — Histopathologie du typhus exanthématique.
183. MANDOUL et VERDUN. — Précis de Parasitologie.
184. MARCANBIER et BIDEAU. — Note sur l'épidémiologie de la fièvre exanthématique observée à bord des navires de guerre à Toulon. Rôle possible d'un acarien du rat dans la transmission. *Rev. d'Hyg.*, mai 1930.
185. MARCANDIER et PIROT. — Présence d'un virus voisin de celui du typhus exanthématique chez les rats des navires de guerre à Toulon. *C. R. Ac. des Sc.*, 11 janvier 1932.
186. — Etudes sur les ectoparasites des rats de Toulon. *B. Soc. de Path. Exot.*, 9 mars 1932.
187. — Transmission de l'homme au cobaye (après passage par le rat) du virus typhique toulonnais (typhus endémique bénin des navires de guerre). *C. R. Ac. des Sc.*, 2 mai 1932.
188. — Les rats de Toulon et leurs parasites. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
189. — Recherches épidémiologiques et expérimentales sur le typhus endémique bénin (typhus murin) observé à bord des navires de guerre à Toulon. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.

190. MARCANDIER, PLAZY, LE CHUTTON et PIROT. — Transmission au singe de la fièvre exanthématique observée à bord des navires de guerre à Toulon. Ses rapports avec le typhus épidémique. *B. Ac. de Méd.*, 23 juin 1931.
191. L. et M. MARÇON. — Sur un cas de fièvre exanthématique après inoculation intra-oculaire du sang d'une tique. *Marseille Médic.* 1931 et *B. Soc. de Path. Exot.*, 12 novembre 1930.
192. MAXCY. — Endemic typhus in the South Eastern U. S. The reaction of the white rat. *Pub. Health Rep.*, 9 août 1919.
193. — Clinical observations of endemic typhus in Southern U. S. *Pub. Health Rep.*, 18 juin 1926.
194. — On epidemiological study of endemic typhus in the Southern U. S. *Pub. Health Rep.*, 24 décembre 1926.
195. — Cas probables de typhus dans le Sud-Est des Etats-Unis. *The Journ. of Amer. Med. Ass.*, t. LXXXVIII, 29 janvier 1927, in *Rev. d'Hyg.* 1927.
196. — The distribution of endemic typhus (Brill's disease) in the United States. *Pub. Health Rep.*, t. XLIII, n° 47, 23 novembre 1928.
197. MAXCY et HAVENS. — A serie of cases giving positive Weil-Félix reaction. *Amer. Journ. of Trop. Med.* 1923.
198. MAZET. — A propos de la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. *Comité Médical des Bouches-du-Rhône*, 14 novembre 1930, in *Marseille Méd.*, 1930.
199. MEASE. — Brill's disease. *J. Florida*, juin 1929.
200. MEDULLA. — Sur quelques cas d'un syndrome clinique rattachable à la fièvre boutonneuse de Tunisie, observés en Cyrénaïque. *Rif. Medica*, t. XLVI, n° 19, 12 mai 1930.
201. MEGAW. — A case of fever resembling Brill's disease. *Ind. Med. Gaz.*, 1917, 15-18.
202. — *Indian Med. Gaz.*, 1921.
203. — *Indian Med. Gaz.*, 1924.
204. MEGAW, SETTLE et ROY. — Typhus-like fever, probability tick typhus, in Central India. *Ind. Med. Gaz.*, 1925.

205. MEGAW et SUNDER RAO. — Tick typhus and other sporadic fevers of typhus group. *Indian Med. Gaz.*, juin 1928.
206. MELCONIAN. — Contribution au diagnostic précoce du typhus exanthématique. *Paris Méd.*, 10 décembre 1927.
207. MELNOTTE et GRIMAUD. — Note sur le diagnostic précoce du typhus exanthématique par le laboratoire. *B. Soc. Path. Ex.*, 18 avril 1928.
208. MIYASIMA et OKUMURA. — On the life-cycle of the « Akamushi » carrier of Japanese River Fever. *Kitasato Arch. of Exper. Med.*, t. I, avril 1917.
209. MOLLERS et WOLFF. — Experimentelle Fleckfieberuntersuchungen. *Deutsche Mediz. Woch.*, 27 mars 1919.
210. MONTEL. — *B. Soc. Path. Ex.*, 13 février 1929 (discussion Burnet).
211. MONTEIRO. — Présence de *Rickettsia* dans les cellules endothéliales de la membrane de Descemet, chez des animaux inoculés dans la chambre antérieure de l'œil avec le virus du typhus de Sao-Paulo. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVII, *C. R. Soc. Biol. Sao-Paulo*, 8 avril 1931.
212. MOORE. — Series of cases resembling typhus fever, occurring in Perth and Fremantle W. A. from nov. 1926 to march 1927. *Health Juillet*, 1927.
213. MOOSER. — Experiments relating to the pathology and etiology of Mexican Typhus (Tabardillo). *Journ. of Inf. dis.*, t. XLIII, septembre 1928.
214. — Tabardillo, an American variety of typhus. *Journ. of Inf. Dis.*, t. XLIV, mars 1929.
215. — *Journ. Inf. Dis.*, janvier 1930.
216. MOOSER, CASTANEDA et ZINSSER. — Rats as carriers of mexican typhus fever. *Jl. Amer. med. Assoc.*, t. XCVII, 25 juillet 1931.
217. MOOSER et DUMMER. — On the relations of the Organisms in the tunica vaginalis of animals with Mexican typhus to *Rickettsia prowazekii* to the causation of that disease. *Jl. of Exp. Med.*, février 1930.
218. — Experimental transmissions of Endemic typhus of the South Eastern Atlantic States by the Body Louse. *Journ. of Inf. Dis.*, t. XLVI, février 1930.

219. MÜHLENS et STAJANOFF. — Réaction de W.-F. et réaction de Gruber-Widal dans le typhus exanthématique. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, 13 juillet 1917.
220. NADFINE. — Les abcès du cerveau dans le typhus exanthématique. *Ekaterinoslarsky Meditz. Journ.*, t. V, numéros 1 et 2, 1926.
221. NAGAYO, MIYAGAWA, MITAMURA et IMAMURA. — Acarien vecteur de la maladie des tsutsugamushi. *Jl. of exper. Med.*, t. XXV, 1^{er} février 1917.
222. NAGAYO, MIYAGAWA, MITAMURA, TAMIYA, SATO, HAZATO et INAMURA. — Demonstration de l'agent de la maladie tsutsugamushi. *Jap. Journ. Exp. Med.*, mars 1931.
223. NAGAYO, TAMIYA, METAMURA, HAZATO. — Studies on the virus of typhus fever. *Japan. Journ. Exp. Med.*, t. VIII, août 1930.
224. NAGAYO, TAMIYA, METAMURA et SATO. — Sur le virus de la maladie tsutsugamushi et sa démonstration par une nouvelle méthode. *Jap. Journ. Exp. Med.*, t. VIII, août 1930.
225. NAI. — Weil-Félix Reaction. *Biochim. e terap. sper.*, 3ù septembre 1926.
226. NASTASI. — La fièvre exanthématique méditerranéenne. *Congrès de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
227. NETTER. — Traité des maladies infectieuses (*in* Gilbert et Carnot).
228. — Le diagnostic du typhus exanthématique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 avril 1893.
229. — Enquête sur l'épidémie de typhus en France. Origine bretonne. *Semaine Médicale*, juin 1893.
230. — Un cas de typhus exanthématique méconnu. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 juin 1893.
231. — Variole atténuée, variole Alastrim. *B. Ac. de Méd.*, 30 juin 1925.
232. — Le typhus endémique bénin (Maladie de Brill). *B. Ac. de Méd.*, 19 juillet 1927.
233. — Existence sur le littoral méditerranéen, en dehors d'une fièvre boutonneuse transmise par *Rhipicephalus sanguineus*, commensal du chien, d'un typhus

- endémique bénin, transmis par un arthropode du rat : le *Leïognathus Bâcoti*. *B. Acad. Méd.*, 30 juin 1931.
234. — Le rôle des rats et de leurs parasites dans la propagation du typhus exanthématique. *II^e Conférence Intern. contre le Rat*, 10 octobre 1931.
235. — Nécessité de la recherche des formes inapparentes du typhus endémique chez les matelots des équipages de Toulon. *in Siècle Méd.*, 15 février 1932.
236. NETTER et BLAIZOT. — Note sur quelques cas de typhus exanthématique à Paris. Difficulté du diagnostic pour un médecin non prévenu. Efficacité des mesures préventives. Existence d'un typhus endémique bénin. *B. Ac. Méd.*, 22 janvier 1918.
237. NETTER et SALANIER. — Un cas de typhus exanthématique contracté en Pologne. Absence de contagion dans l'entourage de la malade. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 juin 1920.
238. NETTER et THOINOT. — *Recueil des Trav. du Com. Consult. d'Hyg. de France*, t. XXV, 1895.
239. NEWEL et ALLAN. — Typhus fever, the report of four cases. *South. Med. Journ.*, t. VII, 1914.
240. NEWMANN. — Endemic typhus fever. *Jl. Med. of Australia*, 12 juillet 1930.
241. NICOLLE. — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1909. *Ann. I. P.*, t. XXIV, 1910.
242. — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1910. *Ann. I. P.*, t. XXV, 1911.
243. — Seconde série d'observations relatives à la sensibilité du cobaye au virus exanthématique et à l'entretien sur lui de ce virus. *Arch. I. P. de Tunis*, t. X, décembre 1918.
244. — Entretien du virus du typhus exanthématique par passages sur cobaye pendant cinq années. *C. R. Soc. Biol.*, 28 juin 1919.
245. — Sur les virus invisibles. *Arch. I. P. Tunis*, 1925.

246. — Contribution à l'étude des infections inapparentes. Le typhus exanthématique inapparent. *Arch. I. P. Tunis*, avril 1925.
247. — *Arch. I. P. de Tunis*, septembre 1926.
248. — Instruction relative à l'emploi du sérum de convalescents de typhus exanthématique pour la prévention de cette maladie chez des personnes exposées à la contagion. *Arch. I. P. Tunis*, septembre 1927.
249. — Sur les fièvres exanthématiques. *B. Ac. Méd.*, 1^{er} mars 1932.
250. — *B. Ac. Méd.*, 1^{er} mars 1932 (A propos du procès-verbal).
251. — Les fièvres exanthématiques des pays méditerranéens. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
252. NICOLLE et CONSEIL. — *Arch. I. P. Tunis*, décembre 1925. Le pouvoir préventif du sérum des malades convalescents de typhus et de rougeole.
253. — Le typhus exanthématique. in *Nouveau Traité de Médecine de Roger, Vidal, Teissier*, t. II, 1927.
254. NICOLLE, LAIGRET, MARCANDIER, PIROT. — Le rat, animal « réactif » des typhus endémiques bénins. Longue conservation de leurs virus chez le rat. *C. R. Ac. des Sc.*, 17 mai 1932.
255. NICOLLE et LEBAILLY. — Les infections expérimentales inapparentes. Exemples tirés de l'étude du typhus exanthématique. *C. R. Ac. des Sc.*, 14 avril 1919.
256. — Recherches sur la filtrabilité du virus exanthématique, avril 1925. *Arch. I. P. Tunis*.
257. NICOLLE et H. SPARROW. — Le typhus exanthématique mexicain. *B. I. Pasteur*, 31 octobre 1931.
258. — Le typhus exanthématique mexicain. Rôle du rat et des puces dans l'étiologie du typhus. *La Presse Médic.*, 27 janvier 1932.
259. NICOLLE, SPARROW et CONSEIL. — Vaccination préventive de l'homme contre le typhus exanthématique par inoculations répétées de petites doses de virus. *Arch. I. P. Tunis*, avril 1927, et *C. R. Ac. des Sc.*, 4 avril 1927.

260. NOGUSHI. — Immunity studies of Rocky Mountains Spotted fever. *Jl. of Exper. Med.*, t. XXXVII, mars 1923.
261. — A filter-passing virus obtained from *Dermacentor Andersoni*. *Jl. of Exp. Med.*, t. XLIV, n° 1, 1927.
262. D'ELNITZ. — Exanthème typhoïde estival. *B. Ac. Méd.*, 29 novembre 1927.
263. OLITSKY. — *Jl. Amer. Med. Assoc.*, 21 avril 1917.
264. — *Jl. Inf. Dis.*, t. XX, avril 1917.
265. — Typhus fever among recent immigrants. Experimental demonstration of the identity of this disease with European epidemic typhus fever. *Jl. of Exp. Med.*, t. XXXIV, f. 4, octobre 1921.
266. OLMER. — Sur une infection avec exanthème de nature indéterminée. *Com. Méd. des B.-du-Rhône*, 5 juin 1925, in *Marseille Méd.*, 5 août 1925.
267. — *Com. Méd. des B.-du-Rhône*, 9 octobre 1925.
268. — Exanthème inf. épidémique de nature indéterminée, ou typhus exanthématique. *Marseille Méd.*, 5 novembre 1925.
269. — Sur une infection avec exanthème de nature indéterminée. *B. Ac. de Méd.*, 19 juillet 1927.
270. — Typhus exanthématique et fièvre exanthématique marseillaise. *Marseille Médical*, 5 novembre 1927.
271. — *Rev. prat. des mal. des pays chauds*, août 1928.
272. — La fièvre exanthématique. *Brochure chez Maloine* (1928).
273. — La fièvre exanthématique. *Société Méd. Col.*, 23 janvier 1930, in *Marseille Médical*, 1930.
274. — A propos d'une dénomination : fièvre exanthématique ou fièvre boutonneuse. *La Pr. Méd.*, 16 août 1930.
275. — Recherches et observations sur la fièvre exanthématique. *Soc. de Méd. de Marseille*, 25 novembre 1931, in *Marseille Médical*, 1931.
276. OLMER (D. et J.). — Sur une infection typhoïde avec exanthème. *Marseille Méd.*, 5 septembre 1927.
277. — Typhus exanthématique et infections typhoïdes avec exanthème. *La Presse Méd.*, 5 novembre 1927.
278. — Nouvelles observations et recherches sur la fièvre exanthématique. *B. Ac. Méd.*, 16 octobre 1928.

279. — Recherches expérimentales et examens de laboratoire dans la fièvre exanthématique. *Jl. Méd. Français*, janvier 1929.
280. — La fièvre exanthématique. *Rev. d'Hyg.*, juillet 1929.
281. — Les formes graves de la fièvre exanthématique. *XX^e Congrès de Médec. Montpellier*, 1929.
282. — Répartition actuelle de la fièvre exanthématique dans le Midi de la France. *XX^e Congr. de Méd. Montpellier*, 1929.
283. — La fièvre exanthématique. Son inoculation, ses portes d'entrée, ses aspects cliniques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 janvier 1931.
284. — Nouvelles recherches expérimentales sur la fièvre exanthématique. *B. Ac. de Méd.*, 17 novembre 1931.
285. — Sur la fièvre exanthématique du Littoral Méditerranéen. *Congr. de Marseille*, 19-25 septembre 1932.
286. OLMER (J.). — Contribution à l'étude du typhus exanthématique et des infections typhoïdes avec exanthème. La fièvre exanthématique de la région marseillaise. *Thèse Montpellier*, 1927.
287. — Un cas de fièvre exanthématique observé à Beyrouth. *Com. Méd. des B.-du-Rhône*, juin 1927.
288. OLMER, TEISSONNIÈRE et OLMER (J.). — L'agglutination du *Proteus* X 19 dans la fièvre exanthématique marseillaise. *Marseille Méd.*, 25 novembre 1927.
289. OTTO. — Die *Proteus* X Bazillen und die Weil-Felixschen Reaktion beim Fleckfieber. *Deutsche mediz. Woch.*, 24 juillet 1919.
290. PAGES. — La fièvre exanthématique dans la région biterroise. *XX^e Cong. de Médec., Montpellier*, octobre 1929.
291. PARKER. — Some results of two years investigations of the Rocky Mountain Spotted fever tick in Eastern Montana. *Journ. Econ. Entom.*, avril 1918.
292. — Transmission of Rocky Mountain Spotted fever by the rabbit tick : *Hæmaphysalis leporis palustris* Packard. *Amer. Journ. Trop. Med.*, t. III, 1923.

293. PARKER et SPENCER. — Rocky Mountains Spotted Fever. A fever of the relationship between the presence of Rickettsia-like organisms in tick smears and the infectiousness of the same ticks. *Publ. Health Rep.*, t. XLI, 12 mars 1926.
294. PAULIN. — Typhus fever with report of case. *South. Med. Journ.*, 1913.
295. PECORI. — Notes alcuni casi di una forma morbosa riferibili alla malattia di Brill osservati in Roma. *Annali d'Igiene*, anno 38 et 39. *In Off. Int. d'Hyg.*, publ., t. XXI, n° 6, juin 1929.
296. — Fièvre exanthématique (ou typhus bénin d'été) à Rome. *Cong. Marseille*, 19-25 septembre 1932.
297. PENFOLD et CORKILL. — Typhus like fever-case. *M. J. Australia*, 8 septembre 1928.
298. PERRIN. — La réaction de Weil-Félix en el Tabardillo mexicano. *Bol. de la Com. Centr. p. el estudio del Tabardillo mexicano*, juillet 1920.
299. PETROW. — Les protozoaires du sang dans le typhus exanthématique. *C. R. Société roum. de Biol.*, 15 juillet 1926.
300. PETZETAKIS. — Un cas de fièvre exanthématique du littoral observé à Alexandrie. *Ste Med. Hôp.*, 4 mars 1932.
301. PIERI (J.). — Le virus exanthématique. *Société Méd. de Marseille*, 8 et 27 juin 1932.
302. PIERI et BOINET. — A propos de quelques cas récents d'exanthème infectieux épidémique. *Com. Méd. Bouches-du-Rhône*, 17 juin 1927; *in Marseille Méd.*
303. PIERI et BRUGEAS. — Un nouveau cas d'exanthème infectieux épidémique d'origine indéterminée. *Com. Méd. des B.-du-Rhône*, octobre 1925; *C. R. Presse méd.*, 18 nov. 1925.
304. PIERI et MOSSINGER. — Etude anatomique de la Maculopapule de la maladie exanthématique. *Société Méd. Marseille*, juillet 1932.
305. PIERI (J.) et RAYBAUD (A.). — Fièvre exanthématique à forme purpurique. *Com. méd. B.-du-Rhône*, 14 nov. 1930.

306. PIJPER (A.) et DAN (H.). — The transmissibility of Tick-bite fever virus to guinea-pigs. *British Journ. Exper. Path.*, t. XI, 1930.
307. PINKERTON (H.). — Rickettsia like organisms in the scrotal sac of Guinea-pigs with european typhus. *Journ. Inf. Dis.*, t. XLIV, mai 1929.
308. PIZA (J.) et SALLES-GOMES (L.). — Le typhus exanthématique à Sao-Paulo. *Société Biol. Sao-Paulo*, 9 février 1931; in *C. R. Soc. Biol.*, t. CVI.
309. PLAZY (L.). — Fièvre exanthématique et réaction de Weil-Félix. *Presse Méd.*, 2 août 1930.
310. PLAZY et GERMAIN. — Un cas de fièvre exanthématique traité avec succès par le sang de convalescent de typhus. *Ac. Méd.*, 2 février 1932.
311. — Typhus endémique bénin et fièvre boutonneuse. *Congrès Marseille*, 19-25 septembre 1932.
312. PLAZY, GERMAIN et MARCON. — Le typhus endémique bénin à Toulon. *Cong. Marseille*, 19-25 septembre 1932.
313. PLAZY (L.), GERMAIN et PLAZY (M.). — Le traitement de la fièvre exanthématique par le sang total de convalescent de la même maladie. *Ac. Méd.*, Fév. 1932.
314. PLAZY et MARCANDIER. — A propos d'un essai de classification des fièvres typho-exanthématiques. *Soc. Path. Ex.*, 11 juin 1930.
315. PLAZY, MARCANTIER, GERMAIN, PIROT. — Contribution à l'étude des rapports du typhus exanthématique et de la fièvre exanthématique. Recherches cliniques et expérimentales. *Bull. Ac. Méd.*, 21 juillet 1931.
316. PLAZY, MARCANDIER et MARCON. — Contribution à l'étude de la fièvre exanthématique, ses rapports avec le typhus endémique bénin. *Bull. Ac. Méd.*, 26 déc. 1928.
317. PLAZY, MARCON et CARBONI. — Typhus endémique bénin (maladie de Brill). *Bull. Ac. Méd.*, 15 nov. 1927.
318. — Typhus endémique bénin (maladie de Brill). *Soc. méd. hyg. nav. et col. de Marseille*, in *Marseille Méd.*, 25 janvier 1928.
319. PLAZY et MARCON. — Fièvre exanthématique et typhus

- endémique. *Soc. méd. et hyg. nav. et col. Marseille, in Marseille Méd.*, 5 déc. 1928.
320. PONTHEU (M.). — L'escarre initiale dans la fièvre exanthématique. *Com. Méd. B.-du-Rhône. In Marseille Méd.*, 9 mai 1930.
321. POUJOL. — La maladie de Brill et les exanthèmes infectieux ou typhoïdes méditerranéens ont-ils quelque parenté avec le typhus exanthématique ? *Soc. de méd. et hyg. col. et nav. de Marseille. In Marseille Méd.*, 15 juillet 1928.
322. PREVITERA (S.). — Sur quelques cas de soi-disant typhus exanthématique à Catane. *Riv. San. Siciliana* (anno XVIII, n° 22, p. 1547).
323. QUERANGAL DES ESSARTS. — Présence d'un virus exanthématique sur les rats d'un navire de guerre au port de Brest. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXV, 13 avril 1932.
324. QUERANGAL DES ESSARTS et PRADE. — Un cas de fièvre exanthématique observé à Brest. *Soc. Path. Ex.*, 10 février 1932.
325. RAMSINE. — Sur l'existence de la forme inapparente du typhus exanthématique chez l'homme. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, nov. 1929.
326. RAYBAUD. — Un cas tardif de fièvre boutonneuse arthromyalgique (maladie d'Olmer). Quelques considérations sur son étiologie (Parasites pathophores et réservoirs de virus). *Com. Méd. B.-du-Rhône, in Marseille Méd.*, 5 janvier 1929.
327. — Trois cas de fièvre boutonneuse arthromyalgique. *Com. Méd. B.-du-Rhône, in Marseille Méd.*, 25 novembre 1929.
328. — La fièvre exanthématique en Italie. *Marseille Méd.*, 25 déc. 1929.
329. — Comment l'appellerons-nous ? Boutonneuse, exanthématique, escharronodulaire ? *In Marseille Méd.* 1930.
330. RAYNAL. — Le typhus exanthématique guatémalteque doit être identifié au typhus exanthématique mexicain. *Soc. Path. ex.*, 13 janvier 1932.

331. RAYNAUD. — Le typhus exanthématique en Algérie. *Rev. d'Hyg.*, n° 11, nov. 1923.
332. — *Algérie Méd.*, décembre 1927.
333. — Typhus exanthématique et maladie marseillaise. *Rev. Méd. et Chirur. Afrique Nord*, 1^{er} avril 1928.
334. REIMANN. — Rickettsia of Rocky Mountains fever in the brain of the infected guinea-pigs. *Journ. of Inf. dis.*, t. XLIII, juillet 1928.
335. REITANG et BONCINELLI. — Recherches expérimentales sur la fièvre exanthématique. *Cong. Marseille*, 19-25 septembre 1932.
336. REMLINGER. — Le signe de la langue dans le typhus exanthématique. *Paris Méd.*, t. XXVIII, janvier 1916.
337. — Le signe de la langue dans le typhus exanthématique. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 18 avril 1928.
338. RIBEYRO. — El diagnostica del tifus exantématico par la réaccion de Weil-Félix. *Cronica medica*, anno 36, n° 669, 1919.
339. RICKETTS. — *Ricketts Trabajos sobre el Tabardillo Mexico*, 1910, 60-77.
340. ROCHAIX; SEDALLIAN et COUTURE. — Les rats sont-ils porteurs d'un virus typhique à Lyon ? *Cong. Marseille*, 19-25 sept. 1932.
341. ROLLESTON. — Etiologie et diagnostic du typhus exanthématique. *Tr. M. soc. London*, 25 octobre 1926.
342. — Recent advances in etiology, diagnostic, prophylaxie and treatment of acute exanthematic. *Brit. J. Child Dis.*, janvier-mars 1927.
343. ROUSLACROIX et AMALADASSOU. — Valeur diagnostique de l'agglutination du Proteus X 19 dans le typhus exanthématique. *Marseille Méd.*, 1919, p. 721 et 749.
344. SAMBON. — Parasitic acarions of animals in causation of eruptive fever. *Ann. Trop. Med.*, juin 1928.
345. SAMPIETRO. — Observations expérimentales dans le dermo-typhus d'été bénin, non diffusible, observé à Rome. *Congr. Marseille*, 19-25 sept. 1932.
346. SASPORTAS et DIENOT. — Le typhus exanthématique en Algérie. *Cong. Marseille*, 22 sept. 1932.

347. SARRAON (J. et P.). — Une observation de fièvre exanthématique. *Soc. Méd. et Hyg. Col. et Nav. Marseille*, 22 mai 1930, in *Marseille Méd.* 1930.
348. SCHELMIRE et DOVE. — The tropical rat mite (*Liponyssus Bacoti*) the cause of a skin eruption of man and a possible vector of endemic typhus fever. *Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 21 février 1931.
349. SCHIFF. — Zur Agglutinabilitat der Weil-Felixschen Bazillus. *Munch. mediz. Woch.*, 7 février 1929.
350. SCHLOSSBERGER. — Ueber die Beziehungen des Bazillus Weil-Félix X 19 zum Fleckfieber. *Mediz. Klin.*, 21 décembre 1918.
351. SCHUFFNER. — Pseudotyphoid fever in Deli, Sumatra (a variety of Japanese Kedani fever). *Philippine Journ. of Sc. Trop. méd.*, t. X, sept. 1915.
352. — *Ind. Méd. Gaz.*, Décembre 1927.
353. SEPET. — Notes sur soixante-six cas de fièvre exanthématique méditerranéenne. *Cong. Marseille*, 19-25 septembre 1932.
354. SERAFINI. — La fièvre boutonneuse en Italie ? *Thèse Fraudet*, Bordeaux 1911.
355. SEYFARTH. — Die Weil-Felixschen bei Malaria und Recurrens und Mischinfektion dieser Krankheiten mit Fleckfieber. *Mediz. Klin.*, p. 1.913, 10 novembre 1918.
356. R. SIGALAS. — Le rat réservoir de virus. *Th. Bordeaux*, 1920.
357. SOUCHARD, H. MARNEFFE, LIEWU. — Etude expérimentale d'une virus exanthématique isolé d'un cas de typhus, représentant la symptomatologie de la fièvre fluviale du Japon. *Soc. Path. ex.*, 14 octobre 1931; in *Presse Méd.*, 25 novembre 1931.
358. SPARROW. — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique poursuivies à l'Institut Pasteur de Tunis. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, avril 1927.
359. SPARROW ET LUMBROSO. — Inoculation du typhus exanthématique par voie nasale ou conjonctivale. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, mars 1929.

360. SPENCER. — A case of typhus-like fever following tick bite. *Pub. Health Rep.*, t. XL, 5 novembre 1926.
361. SPENCER et MAXCY. — The W.-F. réaction in endemic typh. fever and in Rocky Mountains Fever. *Publ. Health Rep.*, t. XLV, février 1930.
362. SPENCER ET PARKER. — Rocky Mountains spotted Fever infectivity of fasting and recently fed ticks. *Publ. Health Reports*, 23 février 1923.
363. — Rocky Mountains spotted Fever expérimental studies on tick virus. *Publ. Health Rep.*, t. XXXIX, 28 novembre 1924.
364. — Rocky Mountains spotted Fever : non filterability of tick and blood virus. *Publ. Health Rep.*, t. XXXIX, 25 décembre 1924.
365. — Rocky Mountains spotted Fever. Vaccination of monkeys and man. *Publ. Health Rep.*, t. XL, 9 octobre 1925.
366. STERLING. — Contribution à la réaction de Weil-Félix. *Wiener Klin. Woch.*, p. 967-972, 19 juillet 1917.
367. STROUSE. — Brill's disease, mild typhus fever in Michael Reese Hospital. *Illinois Méd. Journ. Sprigrels* 1913, XXIII, 37.
368. SYDENSTRICKER. — Endemic typhus fever. *J. M. A. Georgia*, janvier 1927.
369. TOULLEC. — Classifications des typhus exanthématiques. *Bull. sté. Path. Ex.*, février 1930.
370. — Les fièvres exanthématiques. *Conf. Fac. Méd. Paris*, avril 1932.
371. TRABAUD. — La fièvre boutonneuse de Tunisie, la fièvre exanthématique de Marseille et la dengue de Grèce et de Syrie, ou dengue méditerranéenne. Leur identité probable. *Bull. Acad. Méd.*, 23 avril 1929.
372. TROISIER ET CATTAN. — Fièvre exanthématique inapparente de l'homme, provoquée par *Rhicipephalus Sanguiens*; la virulence pour le singe et le cobaye. *Ac. Sc.*, 6 juillet 1931.

373. U. S. Health service, Health News, 5 février 1929. Le typhus exanthématique endémique aux Etats-Unis. *In Office int. d'Hyg. publique*, t. XXI, N, 5 juin 1929, p. 1.032.
374. VEDRENNE. — Observations sur la fièvre exanthématique méditerranéenne. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 28 nov. 1930.
375. VIELLE ET SOUCHARD. — Sur un cas de typhus exanthématique observé en Cochinchine. *Soc. Path. exot.*, 15 avril 1931.
376. VITECEK. — Valeur clin. de la réaction de Weil-Félix. *Wiener Klin Woch*, p. 967.
377. WALCH ET KECKENSCHRYVER. — Quelques remarques sur l'épidémiologie du pseudo-typhus. *Gén. Tijdschr. n. Ned. Indie*, t. LXIV, f. 2, 1924.
378. WEIGL. — *Modycyna Doswiadczalna i Spoleczna*, t. VII, 1927.
379. WEIL ET FELIX. — *Wien. méd. Woch*, 13 juillet 1916.
380. — Recherches sur l'existence d'une agglutination dans le typhus exanthématique. *Wien. Klin Woch.*, 27 mars 1917.
381. WELTMANN. — Nouvelle contribution au séro-diagnostic du typhus exanthématique. *Wien. klin Woch.*, 29 mars 1917.
382. WHEATLAND. — A fever resembling a mild form of typhus, mars 1926. *Méd. Journ. of Australia*.
383. — Endemic typh. fever. *Méd. Journ. of Australia*, 12 juillet 1930.
384. WILSON. — Typhus fever and the so-called Weil-Félix réaction. *Brit. Méd. Journ.*, 16 juin 1917.
385. WOLBACH. — Studies on Rocky Mountains fever. *Journ. of méd. Res.*, novembre 1919.
386. WOLFF. — Zur Astiologie des Weil-Felixschen Réaction. *Deutsche médix. Woch.*, 29 novembre 1917.
387. — Fehlerquellen des Weil-Felixschen Réaction. *Munch. Meiz. Woch*, 9 mai 1919.
388. — Die Théorie des Weil-Felixschen Réaction. *Berlin Klin Woch*, 30 août 1920.

389. ZINSSER ET CASTANEDA. — Studies on typhus fever. *Jl exp. méd.*, t. LIII, novembre et décembre 1930.
390. ZOZAYA. — The two viruses in endemic typhus (Mex. Tabardillo). *Journ. of inf. Dis.*, t. XLVI, janvier 1930.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-Propos	11
Introduction	13
Chapitre I.— Le Typhus Exanthématique Historique...	15
Chapitre II.— <i>Les Typhus Murins</i> :	
La Maladie de Brill	35
Le Typhus Exanthématique Mexicain..	43
La Fièvre Exanthématique Toulonnaise.	51
Le Typhus Endémique Bénin de Grèce.	61
Le Typhus Tropical des Etats Malais...	63
Considérations Générales à propos de ce premier Groupe de Fièvres	65
Chapitre III.— La Fièvre Boutonneuse de Tunisie	67
La Fièvre Pourpre des Montagnes rocheuses.	79
La Fièvre Fluviale du Japon.....	85
Chapitre IV.— Ressemblances de ces Maladies entre elles .	91
Les Relations entre ces Maladies	97
L'Unicité de leurs Virus	101
Le Virus Originel	103
Conclusions	105
Bibliographie	107

